



Publicació científica del
Col·legi de Farmacèutics de Barcelona

Circular

FARMACÈUTICA

Vol 82 / Número Especial 2024



Especial Premis i Beques

Foto: Mac Iglesias

Editorial

M.R. Ballester

3

Beca col·legial 2022/23

Encapsulació i alliberació liposomal per protegir i tractar la pell (BECA EN PERÍODE D'EMBARGAMENT I EN PROCÉS DE PATENT)

Adrià Botet-Carreras, Òscar Domènech, Mireia Mallandrich,
Ana C. Calpena-Campmany, M. Teresa Montero, Jordi H. Borrell

Premi 2023 TFG

Lipid nanoparticles for the treatment of uveal melanoma

E. García Ferreres, L. Bonilla-Vidal, M. Espina, M. L. García, E. Sánchez-López

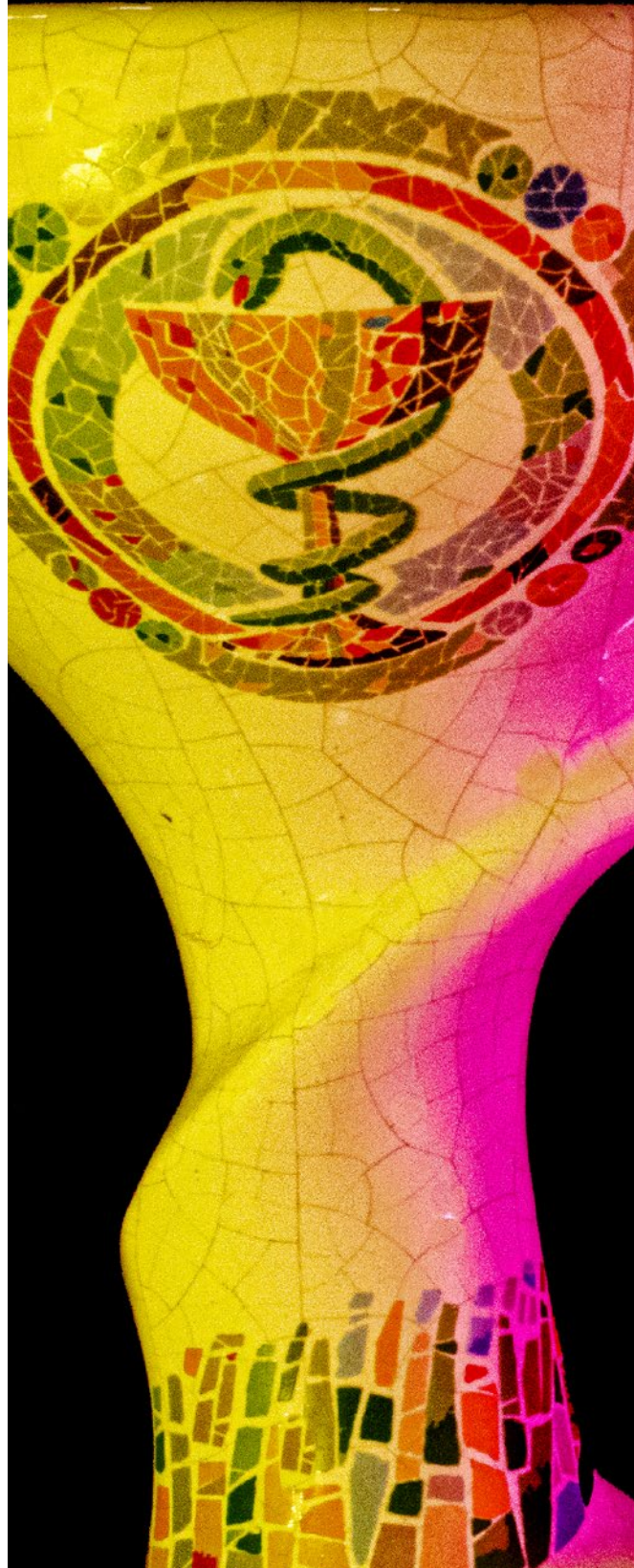
4

Premi 2023 AL MILLOR ARTICLE PUBLICAT en una revista d'accés obert a 2023

Appropriateness of drug prescriptions in patients with chronic kidney disease in primary care: a double-center retrospective study

S. Ruiz-Boy, M. Rodríguez-Reyes, J. Clos-Soldevila, M. Rovira-Illamola

12



Vol. 82, núm. Especial Premis i Beques. Gener 2024

Directora i Directora Científica: M. Rosa Ballester Verneda.

Comitè editorial: Anna Bach Faig, Guillermo Bagaria de Casanova, David Conde Estévez, Lorena Rivera Ortega, Xavier Tejedor Ganduxé i Roser Vallès Fernández.

Coordinació editorial: Cristina Rodríguez Caba.

Secretària del Comitè editorial: Marta Palau.

Correcció lingüística: Natàlia Reynoso Renzi.

Edició i publicitat: Col·legi de Farmacèutics de Barcelona. c/ Girona, 64-66. 08009 Barcelona. Tel. 93 244 07 10. Fax 93 245 44 31. Correu/e: circular@cofb.net.

Disseny i maquetació: El Metropost, S.L. www.elmetropost.com.

La redacció de CIRCULAR FARMACÈUTICA no subscriu necessàriament els punts de vista que els autors reflecteixen en els treballs que signen.

Circular Farmacèutica és una revista que edita el Col·legi de Farmacèutics de Barcelona. El Col·legi és una corporació de dret públic subjecte a la Llei de col·legis professionals, amb domicili al carrer Girona núm. 64, 08009, de Barcelona, CIF Q08660021. Qualsevol persona que accedeix a aquesta web accepta les condicions d'ús i les prohibicions que es descriuen a continuació i es compromet a no fer res que pugui produir alteració o maldretament en el funcionament normal. El Col·legi és propietari del software i disseny gràfic de la revista, n'exerceix els drets d'edició, i és titular dels drets d'explotació dels articles dels autors i de les gràfiques, taules, fotografies, imatges i dibuixos que aquests puguin incorporar. Tots els drets reservats. Queden expressament prohibides totes aquelles activitats que impliquin la reproducció total o parcial dels continguts editats, la distribució, la comunicació pública, la modificació, l'alteració o la descompilació, incloent-hi la forma i l'estructura en les quals es presenten, especialment la simple reproducció i/o la comunicació en forma de resum, ressenya o reproducció en revistes de premsa amb finalitats oneroses o gratuïtes sense haver obtingut l'autorització prèvia del Col·legi. No obstant això, l'usuari pot imprimir, emmagatzemar en un disc del seu ordinador tots els elements, per fer-ne un ús particular. El Col·legi no es responsabilitza del contingut dels articles publicats i no respondrà les reclamacions que es puguin derivar de la qualitat, la fiabilitat o l'exactitud que presenten. Tampoc garanteix que la web estigui lliure de virus informàtics i no es fa responsable dels danys i perjudicis en els sistemes informàtics per anomalies de funcionament per causes alienes a la seva voluntat, fortuïtes o de força major. El Col·legi es reserva el dret de fer les modificacions de continguts, estructura, condicions d'accés i qualsevol altra de qualsevol índole sense avis previ. El Col·legi instarà qualsevol reclamació i/o acció judicial pels danys i perjudicis que un ús inadequat de l'usuari provoqui a la pàgina i per qualsevol actuació il·legítima que conculqui drets de terceres persones. L'activitat del Col·legi com a prestador de serveis de la societat de la informació es regeix per la normativa espanyola i considera els jutjats i tribunals de la ciutat de Barcelona competents per entendre dels conflictes que sorgeixin a conseqüència de la utilització d'aquesta pàgina.

Editorial

M. Rosa Ballester

Tal i com vam anunciar al número de Beques i Premis de l'any passat, el compromís del COFB amb la promoció, difusió i reconeixement de la recerca de la professió farmacèutica, s'ha traduït a la edició del 2022 en una **convocatòria de beques** per dotar econòmicament dos projectes de recerca i una **convocatòria de premis** per difondre i guardar econòmicament treballs portats a terme l'any 2021, dividits en tres categories: i) *millor article* publicat en una revista d'accés obert (indexada a DOAJ) i amb revisió per parells, ii) *millor projecte comunitari* i iii) *millor TFG* realitzat per alumnes de les Universitats que imparteixen el grau de Farmàcia a Catalunya (UB i URL).

Per tant, aquest és el primer any que fem difusió dels treballs premiats en aquestes tres categories de la convocatòria 2022 de premis que considerem que han estat mereixedors dels respectius premis destacant per la qualitat, novetat, multidisciplinarietat de l'equip i l'impacte social que han tingut en el seu àmbit.

A banda, també us presentem un dels dos projectes guanyadors a la convocatòria de beques l'any 2019, que va ser objecte de pròrroga degut a la pandèmia i que va permetre a l'equip investigador multidisciplinari realitzar un estudi pilot per avaluar la factibilitat de la intervenció IMA (*Initial Medication Adherence*) i establir les bases per dissenyar el posterior assaig clínic controlat i aleatoritzat.

El projecte becat l'any 2020, que també publiquem en aquest número va demostrar com l'aplicació de la metodologia de prescripció centrada en la persona (PCP) per part d'un equip multidisciplinari (metge-farmacèutic-infermera) ha demostrat ser útil tant en la reducció del nombre de fàrmacs com dels tractaments amb més risc de produir efectes adversos en persones d'edat avançada, institucionalitzades en residències.

Esperem que trobeu interessant aquest número i us animem a estar atents a les convocatòries d'enguany de beques i de premis.

Moltes felicitats a tots i a totes per la vostra participació i per la qualitat de la vostra feina.

Lipid Nanoparticles for the treatment of Uveal Melanoma

E. García Ferreres

Departament de Farmàcia, Tecnologia Farmacèutica i Físicquímica, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Universitat de Barcelona, 08028 Barcelona, Espanya.
Graduada en Farmàcia per la UB.

L. Bonilla-Vidal

Departament de Farmàcia, Tecnologia Farmacèutica i Físicquímica, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Universitat de Barcelona, 08028 Barcelona, Espanya.

M. Espina

Departament de Farmàcia, Tecnologia Farmacèutica i Físicquímica, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Universitat de Barcelona, 08028 Barcelona, Espanya.

M. L. García

Departament de Farmàcia, Tecnologia Farmacèutica i Físicquímica, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Universitat de Barcelona, 08028 Barcelona, Espanya.
Institut de Nanociència i Nanotecnologia (IN2UB), Universitat de Barcelona, 08028 Barcelona, Espanya.

E. Sánchez-López

Departament de Farmàcia, Tecnologia Farmacèutica i Físicquímica, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Universitat de Barcelona, 08028 Barcelona, Espanya.
Graduada en Farmàcia per la UB.

Paraules clau:
Nanopartícules lipídiques.
Angiogènesi.
Inflamació.
Melanoma.

RESUM

El Melanoma Uveal (MU) és un càncer ocular que presenta un alt percentatge de pacients amb metàstasi, que en molts casos provoquen la mort del pacient. Actualment, no existeixen teràpies efectives per prevenir o aturar la metàstasi. Per les seves propietats farmacològiques, els compostos naturals podrien ser una alternativa prometedora en aquest camp. No obstant, aquests poden ser fotosensibles i presentar una baixa biodisponibilitat quan són administrats tòpicament. En aquest treball, aquest compost natural s'ha introduït en transportadors lípids nanoestructurats (NLC) mitjançant el mètode d'homogeneïtzació a alta pressió en calent. Les formulacions obtingudes es van caracteritzar físicquímicament i es va estudiar la seva estabilitat a diferents temperatures. La tolerància ocular de les formulacions i la seva capacitat d'inhibir l'angiogènesi es van assajar *in vitro*. Les formulacions van demostrar no ser irritants oculars, i posseir activitat anti-angiogènica. Les solucions van mantenir-se estables durant més de 60 dies a 4 °C. Els resultats obtinguts indiquen que les NLC encapsulant un compost natural podrien representar una nova finestra terapèutica en el tractament del MU.

INTRODUCCIÓ

En les últimes dècades l'esperança de vida ha anat en augment gràcies a la millora en la medicina, que ha permès tenir un millor control de malal-

ties infeccioses i cardiovasculars. Per l'altra banda, també ha tingut lloc un augment de la incidència del càncer, sent aquesta la segona causa de mort al món, seguint a les malalties cardiovasculars (Bray *et al.*, 2018). Actualment, els processos tumorals més comuns són el de pulmó, colorectal, pancreàtic, de pit i de pròstata. Degut a l'alta incidència i mortalitat d'aquesta malaltia s'han investigat noves teràpies i tractaments, fet que ha portat a una millor qualitat de vida per a aquests pacients. El problema és que hi ha altres processos tumorals minoritaris per als quals encara no s'ha trobat cap cura, i és on s'hauria d'investigar més per poder millorar la qualitat i l'esperança de vida d'aquells que els pateixen (Ferlay *et al.*, 2018; Díaz-Rubio, 2019).

El neoplasma ocular és una malaltia estranya, que representa només un 1 % de tots els tumors i un 0,1 % de les morts causades per càncer (Vargas, 2021). Per aquesta raó, el seu diagnòstic i tractament són un repte per als metges. A més, el neoplasma ocular amenaça la visió i el benestar dels pacients, ja que causa deformacions estètiques. El lloc més comú on s'origina és la úvea, seguida per l'òrbita, la conjuntiva i la glàndula llagrimal. En adults, el 90 % dels càncers oculars són melanomes, entre els quals el més predominant és el melanoma uveal (MU) (Yang *et al.*, 2018; Vargas, 2021).

El MU es forma a partir dels melanòcits de la úvea, i pot tenir lloc als teixits pigmentats de l'iris (4 %), a la

coroide (90 %) o als cossos ciliars (6 %) (Fallico *et al.*, 2021). Hi ha dos tipus de tractament, el de primera línia, que és aquell en el qual es conserva el globus ocular, en el que s'inclouen diferents formes combinades de radioteràpia, fototeràpia i resecció quirúrgica local; i el de segona línia que es reserva per als pitjors casos, que es tracta de l'enucleació, es a dir, la retirada sencera del globus ocular (Jager *et al.*, 2020).

Malgrat el tractament, un 50 % dels pacients acabaran desenvolupant metàstasi. La majoria no responen a la quimioteràpia o les teràpies dirigides, ja que aproximadament un 20-30 % dels pacients diagnosticats amb MU mor de metàstasi sistèmica als 5 anys del seu diagnòstic, i el 45 % mor durant els 15 anys següents (Yang *et al.*, 2018; Fallico *et al.*, 2021). Actualment no hi ha cap teràpia disponible per a la prevenció del desenvolupament de la metàstasi, però s'ha demostrat que el tractament anticipat d'algunes lesions pot ajudar a prevenir el desenvolupament de processos metastàtics letals (Jager *et al.*, 2020; Fallico *et al.*, 2021).

En la recerca d'un possible tractament, un compost natural (LE2860) podria ser una bona opció. LE2860 té diverses característiques òptimes, com són la seva capacitat antioxidant, immunomoduladora, antiinflamatòria, pro-apoptòtica, antiproliferativa i el seu factor anti-angiogènec, qualitats que li permeten ser un bon agent antitumoral (Deng *et al.*, 2019; Dutta *et al.*, 2019). A més, LE2860 també ha demostrat habilitat per induir un efecte sinèr-

gic anti-cancerígen quan és combinat amb altres fàrmacs anti-cancerigens i radioteràpia. Malgrat les prometedores propietats de LE2860, aquest es deteriora amb la llum, i degut a les barres oculars restrictives, podria dificultar que arribi al teixit diana (Ramsay *et al.*, 2018; Lin *et al.*, 2020; Mu, 2021).

La via d'administració més adient per a fàrmacs oculars és la via tòpica mitjançant col·liris. Altres vies d'administració, com les injeccions, són més invasives i menys pràctiques. Tot i això, les gotes oculars tradicionals tenen alguns problemes d'accessibilitat a algunes parts de l'ull, fet que disminueix la seva biodisponibilitat. Per això, s'han desenvolupat diferents sistemes d'alliberació de fàrmacs per millorar la seva retenció i absorció ocular (Subrizi *et al.*, 2019). Entre ells trobem els liposomes, hidrogels, nano-micel·les, dendrímers, nanopartícules polimèriques, nano-suspensions i nanopartícules lipídiques (Bonilla *et al.*, 2021).

Les Nanopartícules Lipídiques (LNPs) destaquen entre els sistemes d'alliberació de fàrmacs degut a la seva mida de partícula petita, la baixa irritació ocular, ja que els seus ingredients són biocompatibles i biodegradables, permeten l'alliberació controlada dels compostos actius, milloren la permeabilitat intracel·lular, i a més permeten l'alliberació del fàrmac als teixits diana gràcies a la seva capacitat de modificar les superfícies. Degut a les seves excel·lents propietats, les LNPs representen un sistema prometedori d'alliberament

de fàrmacs per a les gotes oculars (Musielak *et al.*, 2022).

Hi ha dos tipus de LNPs, que comparteixen algunes característiques, com són la biocompatibilitat i la composició biodegradable, la viabilitat d'encapsular substàncies hidrofíliques i hidrofòbiques i la factibilitat d'una producció a gran escala (Bonilla *et al.*, 2021).

Nanopartícules Lipídiques Sòlides (SLNs)

Les SLNs estan formades per lípids que són sòlids a temperatures corporals, com àcids grassos, èsters de glicerols i ceros. Tot i les seves òptimes característiques, hi ha alguns problemes com el seu alt contingut d'aigua i el baix contingut de fàrmac encapsulat, a més de la baixa estabilitat degut a l'expulsió del fàrmac (Bonilla *et al.*, 2021; Musielak *et al.*, 2022).

Nanoestructured Lipid Carriers (NLCs)

Els NLCs són la segona generació de LNPs, desenvolupades per millorar els problemes d'estabilitat de les SLNs. NLCs incorporen un lípid líquid que millora la capacitat d'encapsulació de fàrmacs per la seva estructura imperfecta, que té un baix índex de cristallinitat i la lenta transició polimòrfica, que promouen la disminució d'expulsió del fàrmac encapsulat (Subrizi *et al.*, 2019; Bonilla *et al.*, 2021).

Pels seus avantatges i característiques òptimes, els NLCs es van escollir com a sistema d'alliberament del fàrmac per encapsular LE2860, per assolir mitjançant la seva encapsulació una millor protecció de la llum, una alliberació prolongada i per garantir que arribaria al teixit diana. A més, per millorar l'estabilitat i facilitar la interacció entre la càrrega positiva i la negativa de la mucina ocular, es va afegir un lípid catiònic a una de les formulacions, per estudiar la millora de l'estabilitat, les propietats fisicoquímiques i el comportament toxicològic (Bonilla *et al.*, 2021).

Taula 1: Caracterització fisicoquímica de les LE2860-NLC- i LE2860-NLC+ (PDI: índex polidispersió, ZP: Potencial zeta, EE: eficiència d'encapsulació, DS: desviació estàndar).

	Mida mitjana± DS (nm)	PDI ± SD	ZP ± SD (mV)	EE ± DS (%)
LE2860-NLC-	125,4 ± 5,6	0,192 ± 0,015	-18,3 ± 0,6	45,1 ± 0,3
LE2860-NLC+	159,6 ± 0,5	0,217 ± 0,007	22,2 ± 0,5	48,9 ± 0,2

MÈTODES

Preparació de les nanopartícules lipídiques

Les formulacions de LE2860-NLC es van produir pel mètode d'homogeneïtzació per alta pressió (Homogeniser FPG, Stansted, United Kingdom), utilitzant Tween® 80 com a tensioactiu, com a lípid líquid es va fer servir un oli natural i com a lípid sòlid Compritol® 888 ATO. Els ingredients i les concentracions de cadascun van ser escollides i optimitzades prèviament en el nostre grup de recerca (Carvajal-Vidal *et al.*, 2019, 2020; Bonilla *et al.*, 2021).

Per preparar LE2860-NLC, es disposava d'una fase aquosa que contenia Tween® 80 i aigua desionitzada, i d'una fase lipídica, formada per el fàrmac lipòfil i els dos lípids, llavors es van escalfar les dues fases a 80 °C, i després es van barrejar. A continuació, es va generar una emulsió primària fent servir un UltraTurrax® (IKA, Germany) a 8000 rpm durant 30 segons. Aquesta emulsió es va homogeneïtzar per obtenir LE2860-NLC -. Les condicions de producció van ser 900 bar i tres cicles d'homogeneïtzació (Musielak *et al.*, 2022). D'altra banda, per preparar la formulació catiònica (LE2860-NLC +), un lípid catiònic (LC) es va afegir a la fase lipídica com a co-tensioactiu, i es va seguir el mateix procediment.

Caracterització fisicoquímica

Mida mitjana, Índex de Polidispersió i Potencial Zeta

Per a mesurar les propietats fisicoquímiques de LE2860-NLC, es van determinar la mida mitjana (Z_{av}), índex de polidispersió (PDI) i el potencial zeta (ZP).

Per mesurar Z_{av} i PI, LE2860-NLC es van diluir 1:10 amb MiliQ® Water i es va mesurar per espectroscòpia de correlació fotònica utilitzant un ZetaSizer Nano ZS (Malvern Instruments, Malvern, UK) a 25 °C. Els assajos es

van fer per triplicat. La càrrega superficial de les partícules es va determinar mitjançant l'electroforesi làser-Doppler utilitzant el mateix instrument. Les mostres eren les mateixes utilitzades anteriorment, diluïdes altra vegada 1:10 (v/v) en MiliQ® Water i els assajos es van fer per triplicat (López-Machado *et al.*, 2021).

Eficiència d'encapsulació

Amb l'objectiu de saber quin percentatge de LE2860 havia quedat encapsulat en les LE2860-NLC, l'eficiència d'encapsulació (EE) es va determinar indirectament mesurant el fàrmac no encapsulat en el medi de dispersió mitjançant la cromatografia líquida d'alta eficàcia (HPLC) (Sánchez-López *et al.*, 2020). Per separar el fàrmac no encapsulat de LE2860-NLC, les mostres es van diluir 1:4 amb MiliQ® Water i es va fer servir una ultracentrífuga (Beckman Optima® Ultracentrifuge, California, USA), a 14100 rpm durant 15 min. Després, el sobrenedant (LE2860 lliure) es va utilitzar per avaluar la EE segons l'equació 1:

$$EE = \frac{\text{Quantitat total de LE2860} - \text{Quantitat lliure de LE2860}}{\text{Quantitat total de LE2860}} \times 100$$

La quantificació amb HPLC de LE2860 es va fer a una longitud d'ona de 300 nm utilitzant columnes Kromasil®C18 (5 µm, 150 mm x 4,6 mm) amb una fase mòbil d'aigua amb 2 % d'àcid acètic i una fase orgànica de metanol. Un detector de matriu de díodes Waters®2996 va ser utilitzat i les dades es van processar fent servir Empower 3® Software (Sánchez-López *et al.*, 2016; López-Machado *et al.*, 2021).

Estudis d'estabilitat

LE2860-NLC – i LE2860-NLC + es van emmagatzemar a 4, 25 i 37 °C durant 3 mesos per tal de valorar l'estabilitat física de les formulacions. Els estudis d'estabilitat es van dur a terme mesurant la retrodispersió de la llum (BS) fent servir un equip Turbiscan®Lab (Formulation, Toulou-

se, France) per identificar possible desestabilització, com podria ser la sedimentació. Una mostra de 10 mL de cada formulació es va col·locar en una cel·la de mesura de vidre. La font de radiació utilitzada era un LED de díode emissor de llum infraroja polsada ($\lambda = 880$ nm) llegit per un detector de retrodispersió situat en un angle de 45° del feix incident (López-Machado *et al.*, 2021). Les mostres es van escanejar cada hora durant un període de 24 h. Aquest procés es va repetir cada mes. Zav, PDI, ZP i EE també es van mesurar cada mes (Carvajal-Vidal *et al.*, 2019, 2020; López-Machado *et al.*, 2021).

Estudis d'interacció (DSC, XRD, FTIR) Calorimetria Diferencial d'Escombrat (DSC)

L'anàlisi de Calorimetria Diferencial d'Escombrat (DSC) es va dur a terme utilitzant un DSC 823e System (Mettler-Toledo, Barcelona, Spain). Una safata amb indi (puresa ≥ 99.95 %, Fluka, Switzerland) es va utilitzar per verificar el calibratge del sistema calorimètric. Una safata buida servia com a referència. Les mesures del DSC es van fer en les formulacions de LE2860-NLC duent a terme un escalfament de 25 a 105 °C a 10 °C/min, en una atmosfera de nitrogen. Les dades es van avaluar fent servir el Mettler STARe V 9.01 dB software (Mettler-Toledo, Barcelona, Spain) (Carvajal-Vidal *et al.*, 2020; López-Machado *et al.*, 2021).

Difracció de raigs X (XRD)

La difracció de raigs X (XRD) es va fer servir per analitzar l'amorfisme o estat cristal·lí de les mostres. Aquestes van ser col·locades entre dues pel·lícules fines de polièster de 3.6 µm i exposades a radiació CuK α (45 kV, 40 mA, $\lambda = 1.5418$ Å) en el rang (2 θ) de 2–60° amb una mida de 0.026° i un temps de mesura de 200 s per pas (Carvajal-Vidal *et al.*, 2019).

Espectre d'Infrarojos per Transformada de Fourier (FTIR)

L'espectre infrarojos per transformada de Fourier (FTIR) de les LE2860-NLC es va obtenir utilitzant un Thermo Scientific Nicolet iZ10 amb un diamant ATR i un detector DGTS (Barcelona, Spain) (López-Machado *et al.*, 2021).

Spray Dryer

El *Spray Dryer* és un fàcil, simple, reproducible i escalable mètode d'assecat que permet condicions de temperatures suaus per a compostos sensibles a la calor. Aquesta tecnologia ja s'ha estat utilitzat en alimentació, compostos químics i indústries farmacèutiques. Comparat amb altres tecnologies d'assecat, és un procés continu que transforma diferents líquids en partícules sòlides, amb una ajustable mida, distribució, forma, porositat i densitat (Arpagaus *et al.*, 2018).

L'objectiu d'aquest assaig era aconseguir una millor estabilitat i millor protecció de l'ambient (per ex. oxidació, llum, temperatura), fàcil manipulació i emmagatzematge i una redispersió en solució aquosa (Arpagaus *et al.*, 2018; Arpagaus, 2019).

El Nano Spray Dryer B-90 (Büchi Labortechnik AG, Fawil, Switzerland) es va fer servir per millorar l'estabilitat a llarg termini de LE2860-NLC -. Les condicions assajades per l'aparell eren una mida de porus de 7.0 µm, una temperatura d'entrada de 80 °C, un flux d'aire de 100 L/min i una velocitat de polvorització de 50 % (Silva-Abreu *et al.*, 2021). Les LE2860-NLC- es van polvoritzar i es van obtenir partícules assecades de la cambra electrostàtica. Després, les partícules van ser re-suspeses en aigua calenta, i 24 h després a 4 °C, es van determinar Z_{av} , PDI i ZP (Arpagaus *et al.*, 2018).

Tests In vitro

HET-CAM

Per mesurar la tolerància ocular es va dur a terme el test *in vitro* HET-CAM,

per garantir que ambdues formulacions de LE2860-NLC no eren irritants després de la seva administració tòpica. Aquest mètode es basa en l'observació d'efectes irritants com són l'hemorràgia (H), la vasoconstricció (V) i la coagulació (C) que poden aparèixer durant els primers cinc minuts després de l'aplicació de 300 µL de la formulació estudiada a la membrana corioalantoidea (CAM) d'un ou embrionat (Öztürk *et al.*, 2020; Galindo *et al.*, 2022). L'assaig es va dur a terme seguint les guies de IVCCVAM (The Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods). Al dia 9 d'incubació, 3 ous es van fer servir per a cada grup (LE2860 lliure, LE2860-NLC -, LE2860-NLC +, control positiu (NaOH 0.1 M) i control negatiu (0.9 % NaCl)) (López-Machado *et al.*, 2021).

Les dades obtingudes es van analitzar calculant l'índex d'irritació ocular (OII) aplicant l'equació 2 ($n = 3$ /grup) (Galindo *et al.*, 2022).

$$OII = \frac{5(301-H)}{300} + \frac{7(301-V)}{300} + \frac{9(301-C)}{300}$$

Seguint la classificació de OII, els productes es van classificar en 4 categories: no irritant, lleugerament irritant, moderadament irritant i irritant.

HET-CAM TBS

Finalitzat l'assaig de HET-CAM, per quantificar el dany cel·lular produït a la membrana, es va aplicar la tinció amb blau de tripà (TBS) (Liu *et al.*, 2020). La TBS és una tinció que s'utilitza degut a que tenyeix les membranes cel·lulars danyades (Liu *et al.*, 2020). Aquest test es complementa amb l'assaig HET-CAM perquè aquest últim es basa en l'observació macroscòpica de canvis que tenen lloc a la CAM, es a dir, és un test subjectiu, i amb l'assaig TBS podem obtenir resultats objectius (Lagarto *et al.*, 2006). En aquest assaig, la CAM es va tractar amb 1 mL de 0.1 % TBS, i un minut després, l'excés es va rentar amb aigua destil·lada. La CAM tenyida es va extreure amb 5 mL

de formamida i l'extracte es va llegir a λ_{595nm} . La concentració es va interpolar de l'absorbància de mostres patró. La quantitat de TBS absorbida es va determinar amb una corba de calibratge de TBS en formamida (Lagarto *et al.*, 2006).

Seguint la classificació de OII, els productes es van classificar en 3 categories: no irritant, moderadament irritant i molt irritant.

Inhibició de l'activitat anti-angiogènica

La CAM és una membrana extra-embriònica de l'ou de gallina, que compren una densa xarxa capil·lar i regula l'intercanvi de gasos i nutrients a l'embrió. En condicions normals, els microvasos creixen per permetre el desenvolupament de l'embrió, però si l'estímul és apagat, retrocedeixen ràpidament. Per tant, els efectes anti-angiogènics d'un inhibidor poden ser determinats amb precisió en un assaig de recompte de microvasos en la CAM (Özçetin *et al.*, 2013; Merckx *et al.*, 2020).

Els ous es van rotar durant les primeres 72 h de la seva incubació per prevenir la fixació de l'embrió a la closca de l'ou. Després de 3 dies, els ous es van col·locar en condicions estàtiques per un curt període d'incubació. Posteriorment, es van extreure 2-3 mL d'albúmina, i els embrions es van mantenir en la seva estructura original en un incubador humidificat, amb accés restringit a la CAM a través d'una petita finestra que es va fer a la closca. Per prevenir la deshidratació o contaminació de l'embrió, les finestres es van segellar amb Parafilm® (Merckx *et al.*, 2020). L'assaig es va dur a terme utilitzant tres ous per cada grup (LE2860 lliure, LE2860-NLC- i LE2860+), on 300 µL de cada solució van ser aplicats a la CAM. Després de 72 h els ous van ser observats en la recerca de l'absència de nous capil·lars sanguinis (Merckx *et al.*, 2020).

RESULTATS

Caracterització fisicoquímica

Les mostres de LE2860-NLC- i LE2860-NLC+ van ser caracteritzades per obtenir Z_{av} , PDI, ZP i EE, i els resultats obtinguts es mostren a **Taula 1**. El diàmetre de LE2860-NLC- i LE2860-NLC+ va resultar ser de 125,4 i 159,6 nm respectivament. El PDI observat va ser de 0,192 per LE2860-NLC- i 0,217 per LE2860-NLC+, per tant les formulacions eren òptimes, ja que generalment, valors de PDI al voltant de 0,2 indiquen una distribució monomodal de les LE2860-NLC (Bonilla, Espina, *et al.*, 2021). A més, el ZP està relacionat amb l'estabilitat de les LE2860-NLC, on valors absoluts alts (sobre ± 20 mV) superen les forces d'atracció entre partícules, portant a una millor estabilitat del sistema (Bonilla, Espina, *et al.*, 2021). Tal i com es pot veure a la **Taula 1**, LE2860-NLC+ té un millor ZP que LE2860-NLC-, que podria fer que fos més estable.

Els valors de EE en LE2860-NLC- i LE2860-NLC+ van ser de 45,1 i 48,9 % respectivament. Aquests valors d'encapsulació podrien estar relacionats amb la relativament alta solubilitat en la fase aquosa, que conté Tween®80.

Estabilitat

Els estudis d'estabilitat es van dur a terme amb el perfil de BS de cada mostra a diferents temperatures. El BS de LE2860-NLC (+/-) va ser analitzat durant 60 dies. Aquesta tècnica identifica els diferents fenòmens de desestabilització, com la formació de cremositats, floculació i sedimentació o coalescència (López-Machado *et al.*, 2021). L'estabilitat física de les mostres es va provar a 4, 25 i 37 °C, i els resultats obtinguts van demostrar que les LE2860-NLC no són estables a 37 °C, 15 dies després de la seva formulació. Ambdues formulacions eren estables a 25 °C fins al dia 30, on va

haver-hi una diferència de llum retro-dispersada del 10 %, que indicava que hi havia un fenomen de desestabilització en la suspensió de LE2860-NLC-. A més, també va tenir lloc un canvi en les propietats fisicoquímiques, on va tenir lloc un increment de Z_{av} i PDI, i un descens del ZP. Els paràmetres fisicoquímics es van mantenir constants a 4 °C durant tot l'estudi. La millor temperatura per emmagatzemar ambdues formulacions va ser a 4 °C (López-Machado *et al.*, 2021).

Estudis d'interacció

Calorimetria Diferencial d'Escombrat (DSC)

DSC es va dur a terme per estudiar la cristallinitat i les diferències en el punt de fusió de les barreges de lípids i de LE2860-NLC. El termograma mostrava pics endotèrmics, a 70,31 °C per la barreja de lípids, 70,72 °C per barreja de lípid-LE2860 (-) i 68,80 °C LE2860-NLC-. El punt de fusió de LE2860-NLC (-) era lleugerament més baix per la seva mida petita i l'addició del tensioactiu (Tween®80) en la formulació. Els pics es van desplaçar a temperatures lleugerament més baixes quan es va afegir LE2860, i l'entalpia era semblant entre la barreja

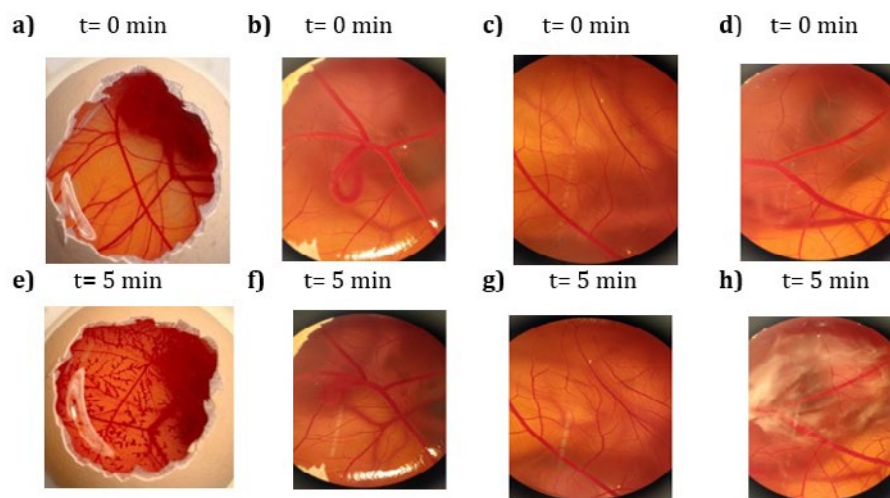
de lípids i la barreja de lípids-LE2860 (-), sent ΔH de la barreja de lípids de 106,19 Jg⁻¹, ΔH de la barreja de lípids-LE2860 (-) de 106,12 Jg⁻¹ i una entalpia més petita per LE2860-NLC-, sent ΔH LE2860-NLC- de 80,24 Jg⁻¹. La transició de la fusió de LE2860 estava caracteritzada per un pic endotèrmic a 118,52 °C ($\Delta H = 134,70$ Jg⁻¹) seguit per descomposició.

Per l'altra banda, el termograma mostrava que els pics de la barreja de lípids estaven a 70,59 °C i 71,26 °C per barreja de lípids-LE2860 (+) i 70,15 °C per LE2860-NLC+. El punt de fusió de LE2860-NLC+ era lleugerament més baix degut a l'addició del tensioactiu a la formulació. Els pics es van desplaçar a temperatures lleugerament més baixes quan es va afegir LE2860, i l'entalpia era lleugerament diferent entre la barreja de lípids ($\Delta H = 112,17$ Jg⁻¹) i la barreja de lípids-LE2860+ ($\Delta H = 104,64$ Jg⁻¹), i l'entalpia era més petita per LE2860-NLC+ ($\Delta H = 80,53$ Jg⁻¹).

Difracció de raigs X (XRD)

Els perfils de XRD mostren l'estat físic de LE2860 un cop incorporat a les NLCs. LE2860 i la barreja sòlida de lípids tenen una estructura cris-

Figura 1: Test HET-CAM realitzat amb diferents formulacions a diferents temps de l'administració:
a) NaOH a temps 0; b) LE2860 lliure a temps 0; c) LE2860-NLC- a temps 0; d) LE2860-NLC+ a temps 0; e) NaOH 5 min després de l'administració; f) LE2860 lliure 5 min després de l'administració; g) LE2860-NLC- 5 min després de l'administració; h) LE2860-NLC+ 5 min després de l'administració.



tal·lina degut a que els seus perfils presenten pics intensos i afilats. Els pics característics de XRD de LE2860 entre 10 i 40° (2 θ) no es van detectar en el perfil de LE2860 (+/-), fet que podria significar que el fàrmac estava present dissolt en les NLC (dispersió molecular).

També es va estudiar la cristal·linitat de l'estructura de tots els components. Per ambdues formulacions, la barreja física dels lípids, amb i sense el fàrmac, va mostrar pics pronunciats a 21,28 (2 θ) i.e. $d=0,42$ nm i 23,20 (2 θ), i.e. $d=0,46$ nm. Aquests pics indiquen la segona forma estable dels triacilglicerols, la conformació β' . Aquests senyals també es van trobar en el perfil del Compritol®888 ATO. El pic a 21,28 (2 θ) va disminuir i es va trobar un nou pic a 19,34 (2 θ), i.e. $d=0,46$ nm, que indica la forma més estable dels triacilglicerols, la conformació β .

Espectre d'Infrarojos per Transformada de Fourier (FTIR)

El test de FTIR es va utilitzar per estudiar les interaccions entre el fàrmac, el tensioactiu i la matriu lipídica. En els perfils de LE2860-NLC, senyals petites del grup C amídic carbonil es poden observar a 1630 cm⁻¹, que vol

dir que hi havia LE2860 fora o a la superfície de LE2860-NLC, així com EE va indicar. A més, un altre pic va aparèixer en el perfil de NLC, que corresponia al Tween®80 a 1249 cm⁻¹ (Fu *et al.*, 2015).

Spray Dry

La tècnica de Nano Spray Dry es va fer servir per millorar l'estabilitat a llarg termini de LE2860-NLC-. Tenint en compte que generalment la data de caducitat dels col·liris es limita a un mes un cop oberta l'ampolla, l'estabilitat de les mostres assecades amb esprai i reconstituïdes abans de l'aplicació seria una opció més adient per a l'administració ocular (Sánchez-López *et al.*, 2016).

Es van dur a terme diferents assajos amb diferents formulacions de LE2860-NLC-, utilitzant una mida de porus de 7,0 μ m, una temperatura d'entrada de 80 °C, un flux d'aire de 100 L/min i una velocitat d'esprai al 50 %. Les partícules obtingudes es van recollir i re-suspendre en aigua calenta desionitzada, i el dia següent es va fer la caracterització fisicoquímica. Els resultats mostraven que es van obtenir dos poblacions de LE2860-NLC, una més petita amb una mida semblant a

l'original (al voltant de 120 nm), i una altra més gran. Aquestes poblacions més grans podrien estar causades per l'agregació de partícules durant el procés. Per aquesta raó, la suspensió es va filtrar mitjançant una membrana 0,2 μ m (Millipore®) amb l'objectiu d'obtenir les LE2860-NLC, però no va ser possible degut al poc volum obtingut després dels experiments.

Tests *In vitro*

HET-CAM i HET-CAM TBS

La tolerància ocular es va estudiar *in vitro*. Els assajos de HET-CAM i HET-CAM TBS es van dur a terme per mostrar qualitativa i quantitativament la capacitat d'irritació de les formulacions de LE2860-NLC. Els assajos van mostrar que els controls positius (NaOH 0,1 M) causaven hemorràgies severes, vasoconstricció, i coagulació dels vasos, fet que incrementava durant els següents 5 min, així que la solució va ser qualificada com a severament irritant.

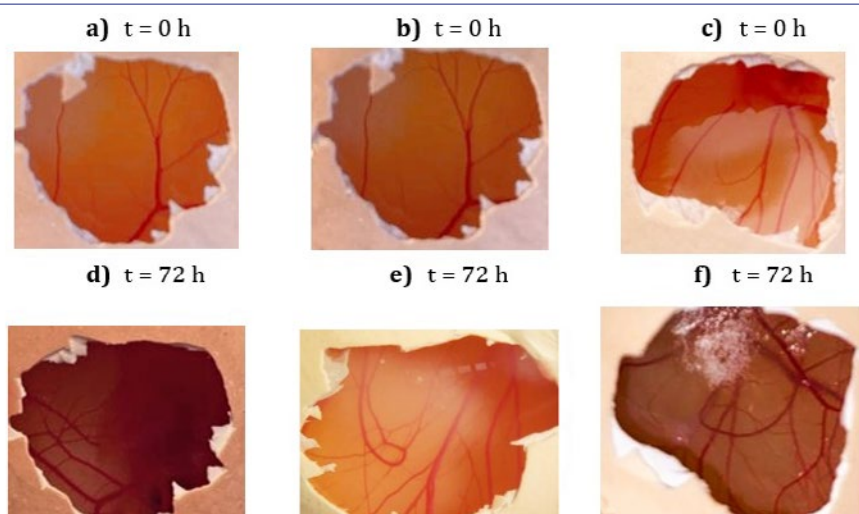
El NaOH es va utilitzar com a control positiu ja que és una solució irritant. La solució de LE2860 era moderadament irritant perquè LE2860 va causar vasoconstricció a la CAM, provocant així una lleugera irritació. D'altra banda, l'aplicació de les formulacions a la CAM (tant LE2860-NLC- com LE2860-NLC+) no van causar irritació, per tant, les formulacions es van classificar com a no irritants.

Els resultats obtinguts en HET-CAM TBS mostraven que la solució de LE2860 era moderadament irritant, i ambdues formulacions de LE2860-NLC van obtenir resultats de no irritants (**Figura 1**).

Inhibició de l'angiogènesi

L'assaig d'angiogènesi es va dur a terme per veure les propietats anti-angiogèniques d'ambdues formulacions LE286-NLC (+/-). El control es va dur a terme afegint una solució fisiològica a l'ou, on es va poder observar l'an-

Figura 2: Test d'angiogènesi dut a terme amb diferents formulacions, imatges realitzades a l'inici del test i després de 72 h : a) LE2860 lliure a l'inici; b) LE2860-NLC (-) a l'inici ; c) LE2860-NLC (+)a l'inici ; d) LE2860 lliure 72 h després de la primera administració; e) LE2860-NLC (-) 72 h després de la primera administració; f) LE2860-NLC (+) 72 h després de la primera administració.



giogènesi normal d'un embrió, es a dir, es van formar vasos nous per tal de nodrir l'embrió. Per altra banda, es va provar una solució de LE2860 lliure, i els resultats van mostrar que a les 24 h havia tingut lloc una lleugera inhibició de l'angiogènesi, però a les 72 h de la seva administració l'ou continuava amb el seu desenvolupament natural. En canvi, ambdues formulacions de LE2860-NLC es van aplicar a la CAM i 72 h després es va observar una reducció significativa dels vasos sanguinis (**Figura 2**). Els resultats obtinguts a l'assaig mostren que LE2860-NLC presenta propietats anti-angiogèniques, i es capaç de protegir i alliberar el actiu durant un temps prolongat (Özcetin *et al.*, 2013). Tot i la inhibició de la formació dels nous vasos sanguinis, l'embrió seguia viu, indicant que LE2860-NLC no presentava toxicitat.

DISCUSSIÓ

Un cop obtinguts tots els resultats, es podria dir que les NLC són òptimes per a l'administració ocular ja que la seva mida (menor de 200 nm) proporciona una bona permeabilitat i mobilitat a través de les barreres oculars (Sánchez-López *et al.*, 2016; Bonilla, *et al.*, 2021). La diferència entre les dues formulacions, pel que fa a la mida, podria ser per l'addició del co-tensioactiu, que té una part apolar i una polar, i s'afegeix a la superfície de LE2860-NLC+, augmentant la seva mida (Silva *et al.*, 2019).

Una altra diferència, és que el PDI de les LE2860-NLC+ podria ser més elevat perquè es van afegir més components (LC), el qual incrementa les possibilitats de que hi hagi més d'un tipus de LE2860-NLC (Silva *et al.*, 2019).

Tot i que ambdues formulacions van demostrar ser estables en el temps a 4 °C, quan les comparem, degut a la composició de LE2860-NLC+, aquesta es va mantenir més

estable en el temps gràcies a LC, ja que també és un tensioactiu i incrementa l'estabilitat (Silva *et al.*, 2019). Aquest LC va aportar la càrrega positiva que podria ajudar a millorar l'estabilitat com a resultat de la repulsió entre les càrregues positives de la superfície, que porta a una reducció de l'agregació entre partícules (Liu *et al.*, 2020). A més, la interacció entre les partícules i les cèl·lules és millorada per les càrregues positives a la superfície de les partícules, ja que les cèl·lules presenten càrregues negatives a la superfície.

Un altre avantatge de les LE2860-NLC+ és que quan s'utilitza la via d'administració tòpica la càrrega catiónica porta a interaccions electrostàtiques entre la superfície de les partícules catióniques i la mucosa ocular aniónica, fet que permet millorar el temps de residència del fàrmac (Liu *et al.*, 2020).

Un cop duts a terme els estudis d'interacció, s'observa en ambdues formulacions un descens en el punt de fusió, probablement degut a la modificació de l'estructura cristal·lina dels lípids indicant així la seva bona compatibilitat (Bin-Jumah *et al.*, 2020). A més, els resultats obtinguts en els assajos de difracció de RX podrien significar que un cop les LE2860-NLC es van formar i que l'estructura cristal·lina de NLC adquireix una conformació més estable (Doktorovova *et al.*, 2011).

Els resultats obtinguts van mostrar que la tecnologia del *Nano Spray Dry* podria ser una bona alternativa per augmentar l'estabilitat de la formulació. Aquests descobriments podrien ser útils en un futur per a nous experiments amb NLCs, amb l'objectiu d'optimitzar el procés de fabricació (Arpagaus *et al.*, 2018; Silva-Abreu *et al.*, 2021).

Un cop realitzats els assajos d'HET-CAM, com l'assaig de HET-CAM TBS és quantitatiu, és el més fiable per confirmar que les formulacions de

LE2860-NLC no són irritants per a l'administració ocular tòpica. Amb els resultats obtinguts en els test d'angiogènesi podríem dir que les LE2860-NLC podrien ser un prometedor tractament bé en solitari o combinat amb altres teràpies per al tractament del MU, ja que s'ha pogut observar la seva capacitat anti-angiogènica.

CONCLUSIONS

Gràcies als resultats obtinguts en els experiments duts a terme, s'han arribat a les següents conclusions:

- La mida mitjana de LE2860 (-/+) va ser inferior a 200 nm, que és l'adequada per a l'administració ocular. El PDI obtingut era al voltant de 0,2, que indica una distribució monomodal, i per últim, el ZP va resultar adequat.
- Els resultats del DSC mostraven que l'estructura cristal·lina del lípid va ser modificada per l'addició de diferents components de la formulació. Els resultats de XRD mostraven que un cop LE2860 es encapsulat en la NLC, l'estabilitat de la molècula millora, i tal i com es pot veure en FTIR, no hi ha interaccions entre LE2860 i la fase lipídica o el tensioactiu.
- Mitjançant els test d'estabilitat es va comprovar que l'addició d'un LC podia incrementar l'estabilitat de les formulacions. La temperatura òptima per conservar LE2860-NLC va ser de 4 °C.
- Tot i que la tècnica del *Spray Dry* es va provar en les formulacions, els resultats obtinguts no van ser suficients per confirmar una millora en l'estabilitat de LE2860-NLC, però amb millores en la tècnica, *Spray Dryer* podria ser una manera útil de millorar l'estabilitat a llarg termini.
- Les formulacions desenvolupades no provocaven irritació ocular.
- LE2860-NLC- i LE2860-NLC+ van demostrar tenir capacitat anti-angiogènica, fet que podria ser útil en el tractament del MU. ■

Bibliografía

1. Arpagaus, C. et al. [2018] Nano spray drying for encapsulation of pharmaceuticals, *International Journal of Pharmaceutics*, 546(1-2), pp. 194-214.
2. Arpagaus, C. [2019] PLA/PLGA nanoparticles prepared by nano spray drying, *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 49, pp. 405-426.
3. Bin-Jumah, M. et al. [2020] Clarithromycin-loaded ocular chitosan nanoparticle: Formulation, optimization, characterization, ocular irritation, and antimicrobial activity, *International Journal of Nanomedicine*, 15, p. 7861.
4. Bonilla, L. et al. [2021] Biodegradable nanoparticles for the treatment of epilepsy: From current advances to future challenges, *Epilepsia Open*, pp. 1-12.
5. Bonilla, L. et al. [2021] Lipid nanoparticles for the posterior eye segment, *Pharmaceutics*, 14(1), p. 90.
6. Bray, F. et al. [2018] Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), pp. 394-424.
7. Carvajal-Vidal, P. et al. [2019] Development of Halobetasol-loaded nanostructured lipid carrier for dermal administration: Optimization, physicochemical and biopharmaceutical behavior, and therapeutic efficacy, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 20, p. 102026.
8. Carvajal-Vidal, P. et al. [2020] Nanostructured lipid carriers loaded with Halobetasol propionate for topical treatment of inflammation: Development, characterization, biopharmaceutical behaviour and therapeutic efficacy of gel dosage forms, *International Journal of Pharmaceutics*, 585, p. 119480.
9. Deng, S. et al. [2019] Targeting autophagy using natural compounds for cancer prevention and therapy, *Cancer*, 125(8):1228-1246.
10. Díaz-Rubio, E. [2019] La carga del cáncer en España: Situación en 2019. *Cancer in Spain: Situation in 2019*, pp. 25-33. Doktorovova, S. et al. [2011] Cationic solid lipid nanoparticles (cSLN): Structure, stability and DNA binding capacity correlation studies, *International Journal of Pharmaceutics*, 420(2), pp. 341-349.
11. Dutta, S. et al. [2019] Natural products: An upcoming therapeutic approach to cancer, *Food and Chemical Toxicology*, 128, pp. 240-255.
12. Fallico, M. et al. [2021] Current molecular and clinical insights into uveal melanoma (Review), *International Journal of Oncology*, 58(4), pp 1-1.
13. Ferlay, J. et al. [2018] Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018, *European Journal of Cancer*, 103, pp. 356-387.
14. Fu, X. et al. [2015] Novel solid-solid phase change materials with biodegradable trihydroxy surfactants for thermal energy storage, *RSC Advances*, 5(84), pp. 68881-68889.
15. Galindo, R. et al. [2022] Development of peptide targeted PLGA-PEGylated nanoparticles loading Licochalcone-A for ocular inflammation, *Pharmaceutics*, 14(2), p. 285.
16. Jager, M.J. et al. [2020] Uveal melanoma, *Nature Reviews Disease Primers* 2020 6:1, 6(1), pp. 1-25.
17. Lagarto, A. et al. [2006] In vitro quantitative determination of ophthalmic irritancy by the chorioallantoic membrane test with trypan blue staining as alternative to eye irritation test, *Toxicology in vitro*, 20(5), pp. 699-702.
18. Li, L. et al. [2020] Observation and quantification of the morphological effect of trypan blue rupturing dead or dying cells. *PLOS-ONE* 15(1): e0227950.
19. Lin, S.R. et al. [2020] Natural compounds as potential adjuvants to cancer therapy: Preclinical evidence, *British Journal of Pharmacology*, 177(6), pp. 1409-1423.
20. Liu, S. et al. [2020] Incorporation of ion exchange functionalized-montmorillonite into solid lipid nanoparticles with low irritation enhances drug bioavailability for glaucoma treatment, *Drug delivery*, 27(1), pp. 652-661.
21. López-Machado, A. et al. [2021] Development of lactoferrin-loaded liposomes for the management of dry eye disease and ocular inflammation, *Pharmaceutics*, 13(10), p. 1698.
22. López-Machado, A. et al. [2021] Development of topical eye-drops of lactoferrin-loaded biodegradable nanoparticles for the treatment of anterior segment inflammatory processes, *International Journal of Pharmaceutics*, 609, p. 121188.
23. Merckx, G. et al. [2020] Chorioallantoic membrane assay as model for angiogenesis in tissue engineering: Focus on stem cells, *Tissue Engineering - Part B: Reviews*, 26(6), pp. 519-539.
24. Musielak, E. et al. [2022] Optimization of the conditions of solid lipid nanoparticles (SLN) synthesis, *Molecules*, 27(7), p. 2202.
25. Özcetin, A. et al. [2013] A chorioallantoic membrane model for the determination of anti-angiogenic effects of imatinib, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 85(3), pp. 711-715.
26. Öztürk, A.A. et al. [2020] Treatment of oxidative stress-induced pain and inflammation with dextropropofol trometamol loaded different molecular weight chitosan nanoparticles: Formulation, characterization and anti-inflammatory activity by using in vivo HET-CAM assay, *Microvascular Research*, 128, p. 103961.
27. Ramsay, E. et al. [2018] Corneal and conjunctival drug permeability: Systematic comparison and pharmacokinetic impact in the eye, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 119, pp. 83-89.
28. Sánchez-López, E. et al. [2016] PEGylated PLGA nanospheres optimized by design of experiments for ocular administration of dexibuprofen—in vitro, ex vivo and in vivo characterization, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 145, pp. 241-250.
29. Sánchez-López, E. et al. [2020] Dexibuprofen biodegradable nanoparticles: One step closer towards a better ocular interaction study, *Nanomaterials*, 10(4), p. 720.
30. Silva, A.M. et al. [2019] Soft cationic nanoparticles for drug delivery: Production and cytotoxicity of solid lipid nanoparticles (SLNs), *Applied Sciences*, 9(20), p. 4438.
31. Silva-Abreu, M. et al. [2021] Stabilization by nano spray dryer of pioglitazone polymeric nanosystems: Development, in vivo, ex vivo and synchrotron analysis, *Pharmaceutics*, 13(11), p. 1751.
32. Subrizi, A. et al. [2019] Design principles of ocular drug delivery systems: importance of drug payload, release rate, and material properties, *Drug Discovery Today*, 24(8), pp. 1446-1457.
33. Vargas, B. [2021] Características y tendencias de la mortalidad por cáncer de ojo y anexos en Chile, *Revista Médica Clínica Las Condes*, 32(4), pp. 511-517.
34. Yang, J. et al. [2018] Treatment of uveal melanoma: where are we now?, *Therapeutic advances in medical oncology*, 10, p. 1758834018757175.

Adequació de la prescripció de medicaments en pacients amb malaltia renal crònica a l'atenció primària: estudi retrospectiu en dos centres

Sònia Ruiz Boy

Farmacèutica especialista en Farmàcia Hospitalària.
Hospital Clínic de Barcelona.

Montserrat Rodríguez Reyes

Farmacèutica especialista en Farmàcia Hospitalària.
Hospital Clínic de Barcelona.

Joan Clos Soldevila

Metge especialista en Atenció Primària. CAP Comte Borrell (CAPSBE o Consorci d'Atenció Primària de Salut Barcelona Esquerra).

Marina Rovira Illamola

Farmacèutica especialista en farmàcia hospitalària.
Hospital Clínic de Barcelona, CAP Comte Borrell i CAP Casanova (CAPSBE).

Paraules clau:
Malaltia renal crònica; Geriatria;
Seguretat del pacient; Atenció Primària.

INTRODUCCIÓ

La malaltia renal crònica (MRC) es defineix, segons la darrera actualització de les guies KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) del 2012, com la presència, durant com a mínim 3 mesos, d'una taxa de filtració glomerular estimada (TFGe) inferior a 60 ml/min/1,73 m² o de marcadors de lesió renal¹. La MRC es classifica en 5 estadis segons el valor de la TFGe, sent el 5 el pitjor.

La prevalença global de la MRC s'estima en el 9,1%, arribant fins a un 18% en els majors de 65 anys^{2,3}.

Un dels pilars bàsics del maneig d'un pacient amb MRC és l'ús segur dels medicaments. Per fer-ho, (i) s'ha d'evitar l'ús dels fàrmacs nefrotòxics, (ii) cal monitorar estretament aquells fàrmacs que puguin causar hiperpotassèmia, i (iii) s'hauria d'ajustar la posologia dels fàrmacs d'acord a la TFGe per garantir la seva eficàcia i seguretat⁴. Les recomanacions per a l'ajust dels medicaments inclouen: reduir la dosi, prolongar la freqüència d'administració, suspendre el tractament o no iniciar-lo⁴.

Una de les combinacions de fàrmacs nefrotòxics més conegudes en l'àmbit de l'Atenció Primària és la d'un inhibidor del sistema renina-angioten-

sina (ISRA), juntament amb un diürètic i un fàrmac antiinflamatori no esteroïdal (AINE), coneguda com a "*Triple Whammy*". S'ha observat que l'ús dels tres grups farmacològics augmenta el risc d'insuficiència renal aguda (IRA) en un 31% en comparació amb la teràpia dual d'un AINE amb un diürètic o un ISRA^{5,6}.

A tot això s'afegeix la importància d'adoptar estils de vida saludables en el tractament dels pacients amb MRC. Per exemple, generalment es recomana una dieta baixa en sodi, amb una ingesta diària de sal inferior a 6 g (equivalent a 2,4 g de sodi), per això cal anar amb compte amb aquells fàrmacs que puguin contenir quantitats importants de sodi en la seva composició⁷.

Així, el control de la MRC requereix un maneig integral i altament complex, en el qual s'ha de parlar gran atenció al pla farmacològic del pacient. Estudis previs realitzats tant en l'àmbit hospitalari com en el de l'Atenció Primària han posat èmfasi en la necessitat d'un millor ajust en el tractament d'aquests pacients^{2,8-12}.

Els objectius del present estudi van ser: (i) descriure el perfil dels pacients amb MRC atesos en dos Centres d'Atenció Primària (CAPs); (ii) analitzar la posologia dels fàrmacs prescrits en aquests pacients per veure si s'adap-

taven de manera òptima a la seva TFGe; i (iii) detectar la prescripció de fàrmacs nefrotòxics, inclosa la combinació “Triple Whammy”, així com de medicaments amb alt contingut de sodi en aquests pacients.

MÈTODES

Es va realitzar un estudi observacional retrospectiu en dos CAPs urbans amb una població assignada de 60.000 pacients. Ambdós es troben a Barcelona, al sector Eixample Esquerra.

Els criteris d'inclusió van ser: pacients majors de 18 anys, amb MRC establerta i amb una TFG (estimada segons CKD-EPI) menor a 60 ml/min/1,73 m² en una analítica de sang

realitzada entre setembre i octubre de 2019 i en una altra realitzada tres o més mesos abans. El criteri d'exclusió va ser: pacients sense medicaments prescrits al pla de medicació. Emprant els registres digitals dels centres, es van extreure els pacients que van tenir una anàlisi de sang durant els dos mesos anteriorment mencionats. A continuació, es van seleccionar aquells pacients que complien els criteris d'inclusió i no el d'exclusió. L'anàlisi de les prescripcions dels pacients es va realitzar un mes després de la determinació d'una TFGe inferior a 60 ml/min/1,73m².

Es van recollir les següents variables de la història clínica dels pacients: dades demogràfiques (edat i sexe), co-

morbiditats associades, antecedents d'esdeveniments vasculars o trombotics (definit com a infart de miocardi, angina inestable, ictus isquèmic i tromboembolisme pulmonar o venós), valor de la TFGe, fàrmacs prescrits vigents al pla de medicació de la recepta electrònica i la seva posologia. Per comprovar si la medicació estava ben ajustada segons la funció renal del pacient i/o si hi havia algun tipus de contraindicació o precaució a prendre en la MRC, es van consultar les fitxes tècniques dels fàrmacs¹³. Les bases de dades *Micromedex*¹⁴ i *Uptodate*¹⁵ es van utilitzar com a fonts alternatives de consulta.

Les prescripcions de medicaments a una dosi/freqüència incorrecta i/o que estiguessin contraindicats segons la funció renal del pacient es van classificar amb el terme prescripció inadequada (PI). Es van identificar també les prescripcions de fàrmacs nefrotòxics, inclosa la combinació “Triple Whammy”, consultant a les diferents guies de maneig de la MRC aquells fàrmacs que tenen un alt potencial nefrotòxic^{2,7,16}. Respecte la “Triple Whammy”, es van registrar les prescripcions concomitants d'un ISRA, diürètic i AINE, excloent paracetamol, metamizol i àcid acetilsalicílic a dosis menors de 300 mg, a causa del seu baix potencial nefrotòxic.

A més, es van detectar aquelles prescripcions de fàrmacs amb un alt contingut de sodi, el qual es va definir com un contingut de sodi major de 50 mg per unitat⁷. Per poder identificar-los, es va consultar la composició de sodi a la fitxa tècnica corresponent d'aquelles presentacions que fossin efervescents, dispersables o granulades¹³.

En aquest estudi, les variables quantitatives amb distribució normal (segons el test de Shapiro-Wilk) es van descriure a través de la mitjana i desviació estàndard. Les variables amb distribució asimètrica es van expressar mitjançant la mediana i el rang

Taula 1. Característiques clíniques i demogràfiques de 273 pacients d'Atenció Primària amb MRC

Sexe femení, n (%)	159 (58,2)
Edat en anys, mediana (RIQ)	85,00 (75,0-90,0)
Taxa de filtració glomerular estimada (TFGe) en ml/min/1,73m ² , mediana (RIQ)	48,0 (39,0-53,0)
Nombre d'altres comorbiditats i esdeveniments trombotics o vasculars previs per pacient, mediana (RIQ)	4,0 (3,0-5,0)
Comorbiditat o esdeveniment trombotic/vascular previ, n (%)	
Hipertensió	244 (89,4)
Dislipèmia	168 (61,5)
Depressió/ansietat	110 (40,3)
Diabetis mellitus (tipus 1 o 2)	109 (39,9)
Osteoporosi	79 (28,9)
Obesitat	76 (27,8)
Fibril·lació auricular	65 (23,8)
Insuficiència cardíaca/aneurisma aòrtic	61 (22,3)
Càncer	61 (22,3)
Antecedent d'infart de miocardi/angina inestable/ tromboembòlia venosa o pulmonar	52 (19,0)
Malaltia pulmonar obstructiva crònica/asma	46 (16,8)
Antecedent d'ictus isquèmic	37 (13,6)
Malaltia neurodegenerativa/demència	36 (13,2)
Hepatitis crònica B o C	12 (4,4)
Categoria de la MRC dels pacients segons la TFGe, n (%)	
G3A (45-59 ml/min/1,73m ²)	162 (59,3)
G3B (30-44 ml/min/1,73m ²)	78 (28,6)
G4 (15-29 ml/min/1,73m ²)	28 (10,3)
G5 (<15 ml/min/1,73m ²)	5 (1,8)
Diàlisi, n (%)	1 (0,4)
Insuficiència renal crònica no registrada com un problema actiu a la història clínica, n (%)	59 (21,6)
Nombre de fàrmacs prescrits per pacient, mitjana ±DE	8,8 ±3,9

RIQ: rang interquartil; DE: desviació estàndard.

interquartil. Les variables qualitatives es van expressar en valor absolut i en proporció. No hi va haver un càlcul formal de la mida de la mostra. El programa estadístic utilitzat va ser l'Excel® (del *Microsoft Office Professional Plus* 2019). Aquest estudi va ser aprovat pel Comitè d'Ètica de la Investigació amb medicaments de referència del centre i compleix els principis bàsics de la Declaració de Helsinki. No es va considerar necessari sol·licitar el consentiment informat dels pacients ja que l'estudi es basa en dades retrospectives generades en la pràctica clínica.

RESULTATS

Característiques demogràfiques i clíniques dels pacients

En el període analitzat, es van realitzar entre els dos CAPs un total de 2.103 analítiques de sang amb determinació de la TFG_e. De totes elles, es van identificar 284 (13,5%) pacients amb una TFG_e < 60 ml/min/1,73m². D'aquests, 11 pacients (3,9%) van ser exclosos de l'estudi perquè no havien presentat prèviament una TFG_e per sota del límit esmentat.

La taula 1 descriu les característiques demogràfiques i clíniques dels pacients. Més de la meitat de la mostra eren dones (58,2%) a la mostra de l'estudi. El 87,2% dels pacients (n=238) tenien 75 anys o més. La majoria dels pacients tenien una MRC lleu, a més de patir altres malalties concomitants. Les comorbiditats més freqüents van ser la hipertensió (89,1%) i la dislipèmia (61,3%). El 32,6% (n=89) dels pacients havien patit un esdeveniment vascular o trombòtic. A més, la majoria dels pacients estaven polimedicats, ja que un 85,7% (n=234) estaven prenent ≥ 5 fàrmacs.

La mitjana de la TFG_e va ser similar entre les dones (43,2 ± 11,6 ml/min/1,73m²) i els homes (46,1 ± 11,2 ml/min/1,73m²). Es va observar que a mesura que avançava l'edat dels pacients pitjor era la seva funció renal,

Taula 2. Prescripcions inapropiades segons la TFG_e del pacient: tipus de PI i fàrmacs més involucrats en el pla de medicació dels pacients amb MRC

Nombre total de PI, n	201
Nombre de PI per pacient, mitjana ±DE	0,7 ±1,0
Nombre de PI per pacient, n (%)	
0	139 (50,9)
1	89 (32,6)
2	30 (11,0)
3	11 (4,0)
4	1 (0,4)
5	3 (1,1)
Pacients amb almenys una PI, n (%)	134 (49,1)
Tipus de PI, n (%)	201 (100,0)
Dosi i/o freqüència inapropiada	158 (78,6)
Fàrmac contraindicat	28 (13,9)
Presentació inapropiada (aquella que conté una dosi per cada presa major que la recomanada segons la TFG _e del pacient)	15 (7,5)
Fàrmacs més involucrats en les PI, n (%)	
Segons el codi ATC	
Agents modificadors dels lípids (C10A)	45 (22,4)
Altres analgèsics i antipirètics (N02B)	44 (21,9)
Agents que actuen sobre el sistema renina-angiotensina (C09A)	33 (16,4)
Hipoglucèmians, excloent insulines (A10B)	19 (9,4)
Derivats de les benzodiazepines (N05CD)	14 (7,0)
Preparats inhibidors de la producció d'àcid úric (M04AA)	11 (5,5)
Suplements minerals: calci (A12A) més vitamina D i anàlegs (A11CC)	5 (2,5)
Antidepressius (N06A)	5 (2,5)
Altres	25 (12,4)
Segons el principi actiu respecte el total de PI	
Paracetamol	43 (21,4)
Atorvastatina	28 (13,9)
Enalapril	28 (13,9)
Fenofibrat	15 (7,5)
Lormetazepam	14 (7,0)
Metformina	10 (5,0)
Al·lopurinol	9 (4,5)
Sitagliptina	8 (4,0)
Altres fàrmacs	46 (22,8)
Segons el principi actiu respecte el total de pacients que tenien prescrit aquell fàrmac	
Rosuvastatina	2/2 (100,0)
Fenofibrat	15/16 (93,8)
Lormetazepam	14/16 (87,5)
Alfuzosina	4/5 (80,0)
Cetirizina	3/4 (75,0)
Atorvastatina	28/48 (58,3)
Sitagliptina	8/19 (42,1)
Enalapril	28/79 (35,4)
Paracetamol	43/125 (34,4)
Al·lopurinol	9/49 (18,4)
Citalopram	5/29 (17,2)
Metformina	10/59 (16,9)

observant-se les TFGs més baixes en pacients majors de 90 anys.

En 59 pacients (21,6%), la MRC no es trobava registrada a la història clínica del pacient com a problema clínic actual. En el 76,3% d'aquests casos (n=45), es tractava d'una MRC lleu, amb un grau G3A (45-59 ml/min/1,73 m²).

Adequació de les prescripcions

Es van detectar un total de 201 PI. Aproximadament la meitat dels pacients inclosos a l'estudi (49,1%) tenien com a mínim una PI prescrita. Les característiques d'aquests pacients eren bastant semblants a les descrites anteriorment. La taula 2 mostra els tipus de PI trobades, així com els fàrmacs implicats. La majoria (77,1%) de les PI eren: dosi i/o freqüència inadequades (n=158) i prescripció d'un fàrmac contraindicat en pacients amb MRC (n=28).

La taula 3 detalla quins són els fàrmacs implicats per cada tipus de PI. En general, els grups terapèutics més involucrats en les discrepàncies van ser: hipolipemiants, analgèsics no AINE i inhibidors de l'enzim convertidor d'angiotensina (IECA). Els fàrmacs prescrits amb més freqüència a una dosi superior a la recomanada van ser enalapril, atorvastatina, lormetazepam i paracetamol. Els fàrmacs que es van prescriure estant contraindicats van ser principalment citalopram, alfuzosina i colecalciferol.

La taula 4 enumera els fàrmacs prescrits nefrotòxics, inclosa la combinació "Triple Whammy", així com els medicaments amb un alt contingut de sodi. Gairebé tots els pacients (93,8%) tenien prescrit algun medicament nefrotòxic. D'altra banda, la combinació "Triple Whammy" es va trobar en un percentatge molt baix de pacients (0,7%). En un 8,4% dels pacients s'havien prescrit fàrmacs amb alt contingut en sodi. Per últim, es van detectar 27 prescripcions de

medicaments, els quals, segons les seves respectives fitxes tècniques es recomana anar amb precaució en pacients amb MRC (taula 4).

DISCUSSIÓ

Al nostre estudi un 49,1% dels pacients presentava PI. En estudis similars, aquest percentatge varia entre el 20,0% i el 74,5%^{10,12,17-20}. Les causes descrites de les PI poden estar associades a: (i) temps de consulta massa curt per pacient^{11,21}, (ii) manca de coneixement o ús inadequat de les guies de pràctica clínica¹¹, (iii) per decisió del metge després de valorar el balanç risc-benefici²² o (iv) per discrepàncies en la dosi del fàrmac segons la guia o document consultat²³.

En nombres absoluts, la majoria de les PI detectades corresponen a paracetamol, atorvastatina, enalapril, fenofibrat i lormetazepam. Tanmateix, aquest fet està influenciat per l'elevada freqüència de prescripció d'aquests fàrmacs en l'entorn de l'Atenció Primària. Observant els fàrmacs prescrits en els pacients de l'estudi, els fàrmacs amb un percentatge més elevat de PI (és a dir, que s'han prescrit més cops de forma inadequada) van ser fenofibrat, lormetazepam, atorvastatina, sitagliptina i enalapril. Hem observat que els fàrmacs més freqüentment implicats en les PI varien segons l'àmbit de l'estudi, ja sigui a l'Atenció Primària^{10,20}, en pacients hospitalitzats^{8,9}, ambulatoris²⁴ o en residències geriàtriques²⁵. Els fàrmacs o famílies de fàrmacs més relacionats amb les PI que coincideixen més entre els estudis realitzats en l'àmbit comunitari van ser l'al·lopurinol, els antihipertensius (principalment els IECA i els antagonistes dels receptors d'angiotensina II), els hipoglucèmics i els hipolipemiants^{10,12,18-20}.

És preocupant que la majoria dels pacients (93,8%) tinguessin prescrits fàrmacs nefrotòxics. Aquest és un problema conegut, que empitjora en pacients majors de 60-75 anys^{26,27}.

D'altra banda, la prescripció d'AINE en aquests pacients ha estat mínima. Creiem que això podria haver estat degut al fet que l'associació d'aquests fàrmacs amb un augment del risc de lesió renal aguda¹⁶ és ben coneguda pels prescriptors.

A la nostra cohort, vam observar que la majoria de pacients, tal com s'ha comentat a l'apartat de resultats, eren dones grans (75-90 anys), amb comorbiditats associades, polimedicades i generalment amb una MRC lleu. Aquestes característiques coincideixen amb les trobades en altres estudis realitzats també a l'àmbit de l'Atenció Primària^{10,11}. El perfil difereix dels pacients ambulatoris tractats per nefròlegs. L'estudi de Laville *et al.*²⁴ va mostrar que en aquests casos els pacients eren majoritàriament homes, més joves (61-76 anys) i amb una insuficiència renal moderada-greu. Això, juntament amb la multimorbiditat i la polifarmàcia, els fa molt propensos a patir efectes adversos a causa de l'acumulació del fàrmac^{17,28}.

En el nostre estudi, només es van trobar 2 casos de la combinació "Triple Whammy". En un estudi realitzat a Catalunya, es va observar que la freqüència de prescripció de la "Triple Whammy" era d'1,04 casos per 100 habitants [6], coincidint aquest valor amb el del nostre estudi. A Catalunya, la nostra zona, s'ha observat una freqüència anual de 3,4 casos d'ingrés per dany renal agut per "Triple Whammy" per cada 1.000 pacients que prenen aquesta combinació. Actualment hi ha menys consens sobre si la prescripció de dos dels tres fàrmacs que componen la combinació ja podria provocar una lesió renal aguda amb la mateixa freqüència^{5,6}.

Al 8,4% dels pacients se'ls havia prescrit un medicament amb un alt contingut en sodi. Tot i que es tracta d'un nombre reduït de casos, es podrien haver evitat, ja que la majoria dels principis actius disposen d'altres

presentacions farmacèutiques amb un contingut de sodi menor. La ingesta elevada de sodi en pacients amb malaltia renal s'ha associat amb la progressió de la malaltia i l'augment de l'ús de fàrmacs antihipertensius^{29,30}.

Per a l'ajust de molts fàrmacs que es prescriuen habitualment a l'Atenció Primària els metges tendeixen a prestar més atenció als marcadors clínics, com la freqüència cardíaca, la pressió arterial o la glucosa en sang, i no tant a la funció renal¹⁰. No obstant, la disminució de la TFG pot alterar el metabolisme i l'excreció dels fàrmacs [28], les conseqüències clíniques dels quals són difícils de predir²¹. Tanmateix, es poden trobar a la literatura persones amb MRC hospitalitzades a causa d'efectes adversos provocats per l'acumulació de fàrmacs o els seus metabòlits^{23,30,31}. Fins i tot hi ha evidència d'un augment en la mortalitat³¹. Aquests resultats negatius es podrien

haver evitat monitoritzant la funció renal i ajustant de manera òptima la posologia dels fàrmacs²².

És essencial trobar solucions per millorar l'ajust dels fàrmacs en pacients amb MRC. S'ha demostrat que les intervencions, tant informatitzades com manuals, així com l'educació als professionals prescriptors, redueixen significativament les PI. Tanmateix, la reducció més gran en les PI es produeix per intervencions realitzades pels farmacèutics o altres experts clínics²². S'ha demostrat amb un alt nivell d'evidència que els farmacèutics poden ajudar a millorar el control d'altres malalties cròniques, com la pressió arterial en pacients amb hipertensió o l'hemoglobina glicosilada (HbA1c) en pacients diabètics³².

En un percentatge no menyspreable de pacients (21,6%) el diagnòstic de MRC no es trobava registrat com a un problema de salut actiu en la història

clínica del pacient. Aquesta situació ja s'ha informat en altres articles^{10,11,33}. Això podria contribuir a una gestió subòptima en l'atenció d'aquests pacients¹¹. La intervenció farmacèutica també podria contribuir en la identificació d'aquells pacients amb el diagnòstic de MRC no registrat al sistema, cosa que podria ajudar a millorar els seus plans de medicació^{11,33,34}. En un estudi, s'ha demostrat que la intervenció del farmacèutic clínic recomanant l'ajust posològic de fàrmacs al metge d'Atenció Primària és eficaç, i pot contribuir a reduir els efectes adversos i els costos que se'n deriven¹¹.

Als nostres CAPs hi ha un sistema d'assistència a la prescripció integrat a la història clínica del pacient. Aquest sistema mostra alertes en els hipoglucèmians contraindicats en la insuficiència renal (les alertes estan vinculades als paràmetres analítics de la funció renal del pacient) i en la prescrip-

Taula 3. Fàrmacs més involucrats segons el tipus de PI en el pla de medicació de pacients amb MRC

Dosi diària total massa alta, n (%)	127 (100,0)
Enalapril	28 (22,0)
Atorvastatina	28 (22,0)
Lormetazepam	14 (11,0)
Paracetamol	11 (8,8)
Metformina	9 (7,1)
Sitagliptina	8 (6,3)
Altres fàrmacs	29 (22,8)
Fàrmac contraindicat, n (%)	28 (100,0)
Citalopram	5 (17,9)
Alfuzosina	4 (14,3)
Colecalciferol	4 (14,3)
Altres fàrmacs	15 (53,5)
Dosi i freqüència inapropiada, n (%)	19 (100,0)
Paracetamol	17 (89,4)
Altres fàrmacs	2 (10,6)
Presentació inapropiada, n (%)	15 (100,0)
Paracetamol	15 (100,0)
Dosi inicial major que la recomanada, n (%)	7 (100,0)
Al·lopurinol	5 (71,4)
Altres fàrmacs	2 (28,6)
Freqüència massa alta, n (%)	5 (100,0)

Taula 4. Fàrmacs nefrotòxics, fàrmacs amb alt contingut de sodi i fàrmacs els quals s'han de prescriure amb precaució en insuficiència renal en el pla de medicació de pacients amb MRC

Pacients amb ≥ 1 fàrmac nefrotòxic prescrit, n (%)	256 (93,8)
Número de fàrmacs nefrotòxics prescrits per pacient, mediana (RIQ)	2 (1-3)
Total de fàrmacs nefrotòxics prescrits, n (%)	599 (100,0)
Inhibidors de l'enzim convertidor d'angiotensina/antagonistes dels receptors d'angiotensina II	193 (32,2)
Diurètics	180 (30,1)
Inhibidors de la bomba de protons	163 (27,2)
Al·lopurinol	48 (8,0)
Antiinflamatoris no esteroïdals (AINEs)	6 (1,0)
Antibiòtics/antivirals	5 (0,8)
Altres fàrmacs	4 (0,7)
Pacients amb la combinació Triple Whammy, n (%)	2 (0,7)
Pacients amb ≥ 1 fàrmac prescrit que conté alts nivells de sodi, n (%)	23 (8,4)
Paracetamol (comprimet efervescent)	11 (47,8)
Suplements de calci + vitamina D (comprimet efervescent)	10 (43,4)
Altres fàrmacs	2 (8,8)
Fàrmacs que s'han de prescriure amb precaució, n (%)	27 (100,0)
Poden causar efectes adversos en la insuficiència renal	22 (81,5)
No hi ha informació del seu ús en la insuficiència renal	5 (18,5)
Fàrmacs més involucrats, n (%)	27 (100,0)
Calcifediol	8 (29,6)
Carbonat de calci	5 (18,5)
Altres fàrmacs	14 (51,9)

ció de la combinació “*Triple Whammy*”. Segurament, aquest sistema ha contribuït en el baix nombre de PI d'aquests fàrmacs detectats en aquest estudi. També cal destacar que el farmacèutic clínic realitza una validació clínica de totes les prescripcions d'anticoagulants d'acció directa, comprovant si la seva dosi s'ajusta al pes, edat i TFG del pacient. Probablement això ha fet que no es detectés cap PI en aquest grup de fàrmacs. Per millorar la seguretat en la prescripció de fàrmacs en pacients amb MRC, creiem que seria desitjable estendre el sistema d'alerta informatitzat als fàrmacs amb més PI detectades en aquest estudi, així com la implicació dels farmacèutics en la revisió dels fàrmacs de major risc.

Se sap que segons l'equació utilitzada per calcular la funció renal, la prevalença de la PI pot variar. Tot i que la majoria de les directrius d'ajust de dosi es van desenvolupar segons l'equació de Cockcroft-Gault (CG), l'equació CKD-EPI és la més utilitzada pels nefròlegs per classificar i monitorar la funció renal en pacients amb MRC^{10,24}. S'ha observat en altres estudis que els índexs de PI més alts s'obtenen quan

s'utilitza l'equació CKD-EPI, en comparació amb els obtinguts amb l'equació de CG o la de CKD-EPI ajustada per superfície corporal²⁴. Tanmateix, no està clar si aquesta diferència seria significativa¹⁰. D'altra banda, en pacients amb obesitat extrema és important ajustar l'equació CKD-EPI per superfície corporal²⁴. Malauradament en aquest estudi això no s'ha pogut realitzar degut a que no es disposava dels valors actualitzats de pes i alçada en la majoria dels pacients.

A causa del caràcter retrospectiu de l'estudi, no hem realitzat entrevistes amb els pacients. En conseqüència, no va ser possible detectar aquells fàrmacs, herbes medicinals o suplementes dietètics autoadministrats pel pacient i que presenten un alt potencial nefrotòxic³⁵, així com tampoc va ser possible recollir les dades d'aderència. A més, cal recordar que tots els estudis retrospectius són susceptibles de biaix, ja que depenen de dades introduïdes en una base de dades clínica. Una altra limitació de l'estudi és que no es van recollir les conseqüències clíniques associades a les PI detectades.

Pel que fa als punts forts, aportem evidències en la pràctica clínica real sobre un tema poc desenvolupat en l'àmbit de l'Atenció Primària.

Pensem que aquests resultats es poden generalitzar a altres CAPs de la mateixa àrea assistencial, ja que el perfil dels pacients atesos és el mateix, utilitzen el mateix sistema de prescripció electrònica i el temps de consulta per pacient és similar.

En el futur, es podria fer un estudi prospectiu per veure fins a quin punt les recomanacions del farmacèutic sobre l'ajust del pla de medicació són acceptades pel metge prescriptor i/o el pacient.

CONCLUSIONS

En aproximadament la meitat dels pacients del nostre estudi es va prescriure algun medicament a una dosi i/o freqüència que no eren adequades per a la seva funció renal. La consegüent acumulació del fàrmac o del metabòlit pot tenir conseqüències en la salut del pacient. És necessari implementar mesures per a una prescripció més segura en pacients amb MRC. El farmacèutic del centre de salut pot ajudar a optimitzar la prescripció. ■

Bibliografia

1. Stevens P, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guidelines. *Ann Intern Med.* 2013 Jun;158(11):825-30. Disponible a: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007>.
2. Taji L, Battistella M, Grill AK, Cunningham J, Hemmelgarn BL, Quinn KM, et al. Medications Used Routinely in Primary Care to be Dose-Adjusted or Avoided in People With Chronic Kidney Disease: Results of a Modified Delphi Study. *Ann Pharmacother.* 2020 Jul;54(7):625-32. Disponible a: <https://doi.org/10.1177/1060028019897371>.
3. Bikbov B, Purcell CA, Lavery AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020 Feb;395(10225):709-33. Disponible a: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3).
4. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Endocrinol Nutr.* 2014 Nov;61(9):e25-43. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2014.06.003>.
5. Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ.* 2013 Gen [consultat 5 de maig de 2022];346:e8525. Disponible a: <https://doi.org/10.1136/bmj.e8525>.
6. García Camín RM, Cols M, Chevarría JL, García Osuna R, Carreras M, Lisbona JM, et al. Fracaso renal agudo secundario a combinación de inhibidores del sistema renina-angiotensina, diuréticos y AINES. “La Triple Whammy”. *Nefrología.* 2015;35(2):197-206. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2015.05.021>.
7. CatSalut. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia renal crònica. Programa Harmonització Farmacèutica-Atenció Primària I Comunitària. 2016 Abr [consultat 22 de novembre de 2019];2:1-49. Disponible a: <https://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/malal->

8. Saad R, Hallit S, Chahine B. Evaluation of renal drug dosing adjustment in chronic kidney disease patients at two university hospitals in Lebanon. *Pharm Pract (Granada)*. 2019 Gen-Mar [consultat 3 de febrer de 2022];17(1):1304. Disponible a: <https://doi.org/10.18549/PharmPract.2019.11304>.
9. Van Dijk EA, Drabbe NR, Kruijtbosch M, De Smet PA. Drug dosage adjustments according to renal function at hospital discharge. *Ann Pharmacother*. 2006 Jul-Ago;40(7-8):1254-60. Disponible a: <https://doi.org/10.1345/aph.16742>.
10. Castelino RL, Saunder T, Kitsos A, Peterson GM, Jose M, Wimmer B, et al. Quality use of medicines in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2020 Jun [consultat 19 de gener de 2022];21(1):216. Disponible a: <https://doi.org/10.1186/s12882-020-01862-1>.
11. Barnes KD, Tayal NH, Lehman AM, Beatty SJ. Pharmacist-driven renal medication dosing intervention in a primary care patient-centered medical home. *Pharmacotherapy*. 2014 Dec;34(12):1330-5. Disponible a: <https://doi.org/10.1002/phar.1508>.
12. Erler A, Beyer M, Petersen JJ, Saal K, Rath T, Rochon J, et al. How to improve drug dosing for patients with renal impairment in primary care a cluster-randomized controlled trial. *BMC Fam Pract*. 2012 Sep [consultat 7 de desembre de 2021];13:91. Disponible a: <https://doi.org/10.1186/1471-2296-13-91>.
13. European Medicine Agency. Human medicine European public assessment report, Amsterdam. 1995 [consultat 2-22 de desembre de 2019]. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en>.
14. IBM Micromedex® Database. Drugs dosing/Administration, Greenwood Village. 2010 [consultat 2-22 de desembre de 2019]. Disponible a: <http://www.micromedexsolutions.com>.
15. Uptodate Database. Drug information, Waltham. 2014 [consultat 2-22 de desembre de 2019]. Disponible a: <http://www.uptodate.com>.
16. Matzke GR, Aronof GR, Atkinson AJ Jr, Bennett WM, Decker BS, Eckardt K, et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease — a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2011 Dec;80(11):1122-37. Disponible a: <https://doi.org/10.1038/ki.2011.322>.
17. Sharif-Askari FS, Syed Sulaiman SA, Sharif-Askari NS, Al Sayed Hussain A. Development of an Adverse Drug Reaction Risk Assessment Score among Hospitalized Patients with Chronic Kidney Disease. *PLoS One*. 2014 Abr [consultat 21 de desembre de 2021];9(4):e95991. Disponible a: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095991>.
18. Rieckert A, Reeves D, Altiner A, Drewelow E, Esmail A, Flamm M, et al. Use of an electronic decision support tool to reduce polypharmacy in elderly people with chronic diseases: Cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2020 Jun [consultat 12 de gener de 2022];369:m1822. Disponible a: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1822>.
19. Khanal A, Peterson GM, Castelino RL, Jose MD. Potentially Inappropriate Prescribing of Renally Cleared Drugs in Elderly Patients in Community and Aged Care Settings. *Drugs Aging*. 2015 Mai;32(5):391-400. Disponible a: <https://doi.org/10.1007/s40266-015-0261-1>.
20. Breton G, Froissart M, Janus N, Launay-Vacher V, Berr C, Tzourio C, et al. Inappropriate drug use and mortality in community-dwelling elderly with impaired kidney function-the Three-City population-based study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Sep;26(9):2852-9. Disponible a: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq827>.
21. Javier F, Bolívar V, Pedregal M, Moreno H, Cózar I, Torío J. Communication with patients and the duration of family medicine consultations. *Aten Primaria*. 2018 Dec;50(10):621-8. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2017.07.001>.
22. Tesfaye WH, Castelino RL, Wimmer BC, Zaidi STR. Inappropriate prescribing in chronic kidney disease: A systematic review of prevalence, associated clinical outcomes and impact of interventions. *Int J Clin Pract*. 2017 Jul [consultat 3 de gener de 2022];71(7):e1-16. Disponible a: <https://doi.org/10.1111/ijcp.12960>.
23. Khanal A, Castelino RL, Peterson GM, Jose MD. Dose adjustment guidelines for medications in patients with renal impairment: How consistent are drug information sources? *Intern Med J*. 2014 Gen;44(1):77-85. Disponible a: <https://doi.org/10.1111/imj.12291>.
24. Laville SM, Metzger M, Stengel B, Jacquelinet C, Combe C, Fouque D, et al. Evaluation of the adequacy of drug prescriptions in patients with chronic kidney disease: results from the CKD-REIN cohort. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Des;84(12):2811-23. Disponible a: <https://doi.org/10.1111/bcp.13738>.
25. Gheewala PA, Peterson GM, Curtain CM, Nishtala PS, Hannan PJ, Castelino RL. Impact of the Pharmacist Medication Review Services on Drug Related Problems and Potentially Inappropriate Prescribing of Renally Cleared Medications in Residents of Aged Care Facilities. *Drugs Aging*. 2014 Nov;31(11):825-35. Disponible a: <https://doi.org/10.1007/s40266-014-0208-y>.
26. Okoro RN, Farate VT. The use of nephrotoxic drugs in patients with chronic kidney disease. *Int J Clin Pharm*. 2019 Jun;41:767-75. Disponible a: <https://doi.org/10.1007/s11096-019-00811-9>.
27. Fusco S, Garasto S, Corsonello A, Vena S, Mari V, Gareri P, et al. Medication-Induced Nephrotoxicity in Older Patients. *Curr Drug Metab*. 2016;17(6):608-25. Disponible a: <https://doi.org/10.2174/1389200217666160406115959>.
28. Ponticelli C, Sala G, Glasscock RJ. Drug Management in the Elderly Adult With Chronic Kidney Disease: A Review for the Primary Care Physician. *Mayo Clin Proc*. 2015 Mai;90(5):633-45. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.01.016>.
29. Boudville N, Ward S, Benaroya M, House AA. Increased sodium intake correlates with greater use of antihypertensive agents by subjects with chronic kidney disease. *Am J Hypertens*. 2005 Oct;18(10):1300-5. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.08.031>.
30. Cobb M, Pacitti D. The Importance of Sodium Restrictions in Chronic Kidney Disease. *J Ren Nutr*. 2018 Sep;28(5):37-40. Disponible a: <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2018.02.001>.
31. Helldén A, Bergman U, von Euler M, Hentschke M, Odar-Celerdöf I, Ohlén G. Adverse Drug Reactions and Impaired Renal Function in Elderly Patients Admitted to the Emergency Department: A Retrospective Study. *Drugs Aging*. 2009;26(7):595-606. Disponible a: <https://doi.org/10.2165/11315790-000000000-00000>.
32. Hwang AY, Gums TH, Gums JG, Uni HP. The benefits of physician-pharmacist collaboration. *J Fam Pract*. 2017 Des [consultat 12 de desembre de 2021];66(12):e1-8.
33. Cypes IN, Prohaska ES, Melton BL. Pharmacist impact on medication dosing and billable coding accuracy in outpatients with chronic kidney disease. *J Am Pharm Assoc*. 2021 Mar-Abr [consultat 12 de desembre de 2021];61(2):e153-8. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.japh.2020.10.009>.
34. Arrufat-Goterris G, do Pazo-Oubiña F, Malpartida-Flores M, Rodríguez Rincón RM. Intervención farmacéutica para reducir el riesgo de iatrogenia asociada a la combinación triple whammy. *Aten Primaria*. 2017 Mar;49(3):150-5. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2016.05.007>.
35. Munar MY, Singh H. Drug dosing adjustment in patients with chronic kidney disease. *Am Fam Physician*. 2007 Mai;75(10):1487-96.



cofb.org