REVISTA DE LA

ISSN 1131-9429

OFIL

ILAPHAR · Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy

VOL. 28 - Nº 3 - 2018

Editorial

Atención farmacéutica conductual
MARCO GARBAYO JL **185**

Originales

Policies and practices on pharmacy-delivered vaccination: a survey study conducted in six Latin American countries
Stamboulian D, Soler L, Copertari P, Cordero AP, Vázquez H, Valanzasca P, Monsanto H, Grabenstein JD, Johnson KD **187**

Estudio de la Utilización, Eficacia y Seguridad de la *Solución de Burow* en el tratamiento de la flebitis
García-Quintanilla L, Otero-Barreiro MC, González-Barcia M, Virgós-Lamela A, Rodríguez-Prada M, Lamas MJ, Fernández-Ferreiro A **199**

Adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes VIH: todavía queda mucho por hacer
Mendoza-Aguilera M, Ferrando-Piqueres R, Álvarez Martín T, Pascual Marmaneu O, Liñana Granell C, Raga Jiménez C, Minguez Gallego C **203**

Desafíos en la gestión de una base de datos para la prescripción electrónica asistida
Borrás Almenar C, Font Noguera I, Fernández Megía MJ, Valero García S, Montoya Carrillo I, Poveda Andrés JL **213**

Efectividad y seguridad de enzalutamida en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración
Cidoncha Muñoz I, Pérez Abanades M, Ibáñez Zurriaga A, Ramírez Herráiz E, Martínez Nieto C, Morell Baladrón A **225**

Impacto económico de la utilización de trastuzumab subcutáneo en un hospital de tercer nivel
Lázaro Cebas A, Cortijo Cascajares S, Goyache Goñi MP, Ferrari Piquero JM **233**

Persistencia al tratamiento modificador de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple: seguimiento farmacoterapéutico
Alañón Pardo MM, Áreas del Águila VL, Rodríguez Martínez M **238**

Toxicidad de los dobletes de platinos en el cáncer de pulmón no microcítico avanzado
Marín-Gorricho R, Alfaro-Olea A, Casajus-Navasal A, Serrano-Pérez A, Nebot-Villacampa MJ, Zafra-Morales R **253**

Desarrollo y Validación de un Módulo educativo para pacientes con Enfermedad Renal Crónica en estadio V de un servicio hospitalario de Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria en Costa Rica
Villegas Bejarano F, Pereira Céspedes A **261**

Revisión

Presentaciones de ácido hialurónico ¿son realmente diferentes?
Arias Pou P, Delgado Latorre A, Aguinagalde Toya A, Gaspar Carreño M, Silberberg Muiño JM, Sobrido Sampedro C **265**

Cartas al Director

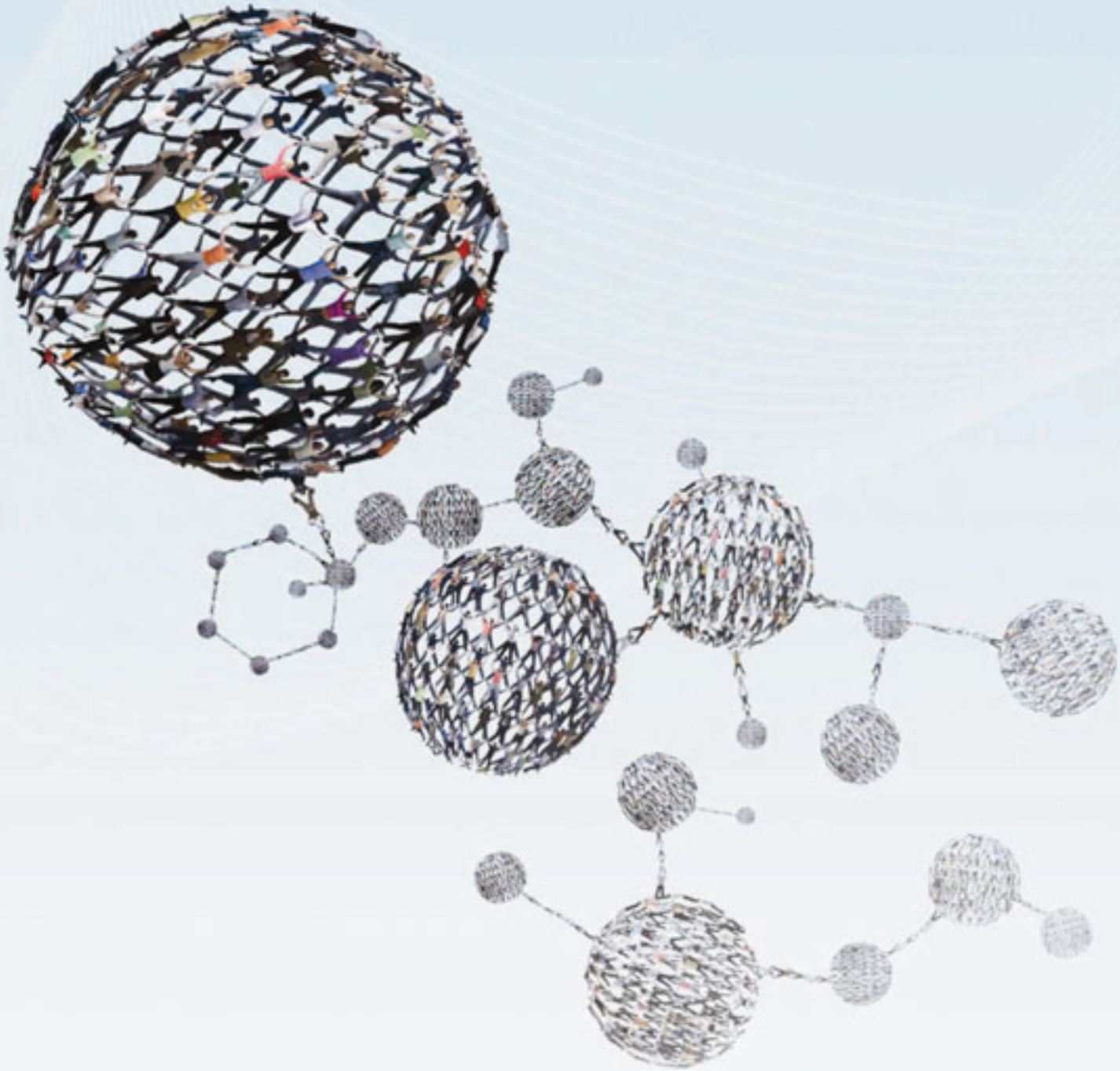
Gestión de los antivirales frente a la pandemia de la gripe A
Prieto Castelló M, De la vega Zamorano I, Aparicio Rubio C, Sánchez Alcaráz A **274**

Fármacos opioides durante el perioperatorio: las dos caras de una misma moneda
Gallego Muñoz C, Gil Candel M, Guerrero Navarro N, Urbieta Sanz E **276**

Control de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: la constancia puede tener su recompensa
Gallego Muñoz C, Olmos Gutiérrez L, García Coronel M, Urbieta Sanz E **277**

PUBLICACIÓN CIENTÍFICA DE LA ORGANIZACIÓN DE FARMACÉUTICOS IBERO-LATINOAMERICANOS

www.revistadelaofil.org



El compromiso de Pfizer es poner a disposición de los pacientes y los profesionales sanitarios, medicamentos innovadores de la manera más rápida, segura y eficaz, para que nuestras vidas sean más sanas, largas y de mayor calidad. Tomamos la responsabilidad de descubrir, desarrollar y fabricar medicamentos para paliar el dolor, erradicar las enfermedades y satisfacer necesidades médicas no cubiertas.

facebook facebook/spain.pfizer

twitter twitter/pfizer_spain

YouTube youtube/user/pfizerspain

Pfizer www.pfizer.es

Pfizer

Trabajando juntos por un mundo más sano

REVISTA DE LA

OFIL

ILAPHAR·Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy

www.revistadelaofil.org

PUBLICACIÓN CIENTÍFICA DE LA ORGANIZACIÓN DE FARMACÉUTICOS IBERO-LATINOAMERICANOS • FUNDADA EN 1991

Director
Dr. Enrique Soler Company. PhD, PharmD.
Hospital Arnau de Vilanova-Lliria. Universidad de Valencia. Valencia (España)
director@revistadelaofil.org

Comité Editorial
José María Alonso Herreros
Hospital Los Arcos Mar Menor. Murcia (España)
Francisco José Araujo Rodríguez
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla (España)
Patricia de Carvalho Mastroianni
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Julio de Mesquita Filho FCF-UNESP Araraquara/SP (Brasil)
Sara Cobo Sacristán
Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona (España)
Raymundo Escutia Gutiérrez
Instituto Jalisciense de Salud Mental. Secretaría de Salud Jalisco. Universidad de Guadalajara (México)
Anxo Fernández Ferreiro
Complexo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela. Santiago de Compostela (España)
Raul Ferrando Piqueres
Hospital General Universitario Castellón. Castellón (España)
Diana González Bermejo
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid (España)
Selene Guadalupe Huerta Olvera
Centro Universitario de la Ciénega. Universidad de Guadalajara. Jalisco (México)
Fernando Gutiérrez Nicolás
Complejo Hospitalario Universitario de Canarias Santa Cruz de Tenerife (España)
José Luis Marco Garbayo
Hospital Francesc de Borja.Gandía. Valencia (España)
Jean Mesa Quintero
Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias. Universidad de Antioquía. Medellín (Colombia)
Cristina Sangrador Pelluz
Hospital Universitario Mutua Terrassa.Terrassa. Barcelona (España)
Mariana Valerio
Hospital Universitario Austral. Buenos Aires (Argentina)

Redacción y edición
Ibáñez&Plaza Asociados S.L.
Avda. Reina Victoria, 47 - 28003 Madrid (España)
correo@ibanezyplaza.com
www.ibanezyplaza.com

Diseño y maquetación: Concepción García García

Depósito Legal: M–3645–2013
ISSN: 1131–9429

Comité de Redacción
Teresa García Martínez
Sergio García Muñoz
Mónica Montero Hernández
Juan Carlos Pérez Pons

Secretaría de Redacción
Alvaro Medina Guerrero

Comité Asesor
Miguel Ángel Calleja Hernández
Xochitl Cortez-González
Carlos Crespo Diz
Ismael Escobar Rodríguez
José López Guzmán
Manuel Machuca González
Mariano Madurga Sanz
Eduardo L. Mariño Hernández
Javier Merino Alonso
Andrés Navarro Ruiz
José Luis Poveda Andrés

Director de Comunicación
Íñigo Soler Montaner
comunicacion@revistadelaofil.org

Incluida en: Bibliothekssystem Universität Hamburg, Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dulcinea, EZB Electronic Journals Library Social Science Research Center Berlin, Free Medical Journal, Índice Médico Español (IME), Journals4free, Latindex, LIS-Infomed, Siic Salud, Max Planck Institute, MIZ ZHdK Medien- und Informationszentrum, Ochanomizu University Online Public Access Catalog, Real Academia Nacional de Farmacia, Salud y Fármacos, SERPA/RoMEO, Siic Salud, Universia Biblioteca de Recursos, University Librery of Regensburg, University of Strathclyde Library Glasgow, University of Texas, VUBIS - Catalogus Universiteits-bibliotheek, Red Iberoamericana de Innovación y conocimiento científico (REDIB), MEDES

Suscripción y pedidos
Ibáñez&Plaza Asociados S.L.
Precios: Suscripción anual 100 € (135 $USA)
Número suelto 30 € (40 $USA)
ofil@ibanezyplaza.com

Envío de originales
publicacion@revistadelaofil.org

Normas de publicación
http://www.revistadelaofil.org/normas/

© Revista de la OFIL
La Dirección de la Revista de la OFIL no coincide necesariamente ni es responsable de las opiniones vertidas por sus colaboradores.

Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos (OFIL)

La Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos (OFIL) surge en 1981, a partir de una idea del compañero colombiano Juan R. Robayo. Nació ante la necesidad de colaborar y de unir a los colegas ibero-latinoamericanos para el progreso de la profesión farmacéutica y conseguir así un mayor reconocimiento de la sociedad a nuestros esfuerzos en favor de la salud y el progreso científico en nuestros pueblos. Nuestra Organización es la única que reúne a farmacéuticos de Latinoamérica y de la Península Ibérica con los fines citados y hablando en nuestros idiomas, español y portugués.

Son sus OBJETIVOS:

1º Difundir la profesión farmacéutica en el ámbito ibero-latinoamericano.

2º Colaborar en la revisión y adecuación de los "curricula" académicos de Farmacia, con especial énfasis en Farmacia de Hospital, Farmacia Comunitaria, Farmacia Clínica, Información de Medicamentos y Tecnología Farmacéutica.

3º Fortalecer la influencia de la profesión farmacéutica en la sociedad.

4º Identificar y promover los mecanismos para la integración del farmacéutico en grupos interdisciplinarios de salud y a diferentes niveles de atención.

5º Unificar las disposiciones legales transnacionales de la práctica de la Farmacia y establecer los criterios básicos de la misma.

6º Incentivar y practicar las mejores relaciones y servicios entre los farmacéuticos de todos los países ibero-latinoamericanos.

Junta Directiva de la OFIL

Presidente
José Luis Marco Garbayo (ES)
presidente@ofil-internacional.org

Vicepresidenta
Estela Sarries (UY)
vicepresidente@ofil-internacional.org

Secretaria
Ana Catalina Venegas Campo (CR)
secretario@ofil-internacional.org

Tesorera
Elisa Rabito de Pino (PA)
tesorero@ofil-internacional.org

Vocal 1
Mario Borges Rosa (BR)
brasil@ofil-internacional.org

Vocal 2
Laura Beatriz Davide (AR)
argentina@ofil-internacional.org

Presidente anterior
Mariano Madurga (ES)

Delegados de la OFIL

Argentina
Laura Davide
argentina@ofil-internacional.org

Bolivia
Liliana Ivone Velasco Narváez
bolivia@ofil-internacional.org

Brasil
Divaldo Lyra Junior
brasil@ofil-internacional.org

Chile
Mª Elena Sepúlveda
chile@ofil-internacional.org

Colombia
Jorge León Salcedo
colombia@ofil-internacional.org

Costa Rica
Mario Acosta González
costarica@ofil-internacional.org

Cuba
Zeina Mirella Bárzaga Arencibia
cuba@ofil-internacional.org

Ecuador
Marco Antonio Dehesa Gómez
ecuador@ofil-internacional.org

El Salvador
Wendi Osorio
elsalvador@ofil-internacional.org

España
Enrique Soler Company
espana@ofil-internacional.org

Guatemala
Eleonora Gaitán
guatemala@ofil-internacional.org

Honduras
Leonardo A. Sánchez Núñez
honduras@ofil-internacional.org

México
Mª Guadalupe Juarez Coiffier
mexico@ofil-internacional.org

Nicaragua
Roger González González
nicaragua@ofil-internacional.org

Panamá
Leida Barrios
panama@ofil-internacional.org

Paraguay
Nilsa Lial
paraguay@ofil-internacional.org

Perú
Moisés Eliseo Mendocilla Risco
peru@ofil-internacional.org

Portugal
Ana Gusmao
portugal@ofil-internacional.org

Puerto Rico
Wanda T Maldonado
puertorico@ofil-internacional.org

República Dominicana
Ana Isabel Herrera
r.dominicana@ofil-internacional.org

Uruguay
Alicia Misa
uruguay@ofil-internacional.org

Venezuela
Rafael Amaro
venezuela@ofil-internacional.org

▼ ferinject®
carboximaltosa de hierro

Su mundo le espera

El déficit de hierro no altera lo que a un paciente le gusta hacer pero si la capacidad para llevarlo a cabo .
La elección del tratamiento adecuado del déficit de hierro debería centrarse en la rápida recuperación de los pacientes.
Ferinject permite una vuelta a la normalidad en la vida de sus pacientes gracias a la recuperación de los depósitos de hierro. [1-3]

Vifor Pharma
www.viforpharma.es
www.DeficienciadeHierro.es
@ViforPharmaES

(▼) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento

1. Ferinject: Ficha técnica de Ferinject. Ultima actualización: Julio de 2016. 2. Evstatiev R et al. Gastroenterology 2011; 141:846-53 3. Kulnigg S et al. Am J Gastroenterol 2008; 103:1182-92

▼ **Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad.**
Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

Ficha técnica o resumen de las características del producto

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Ferinject® 50 mg/ml Solución inyectable y para perfusión. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Un ml de solución contiene 50 mg de hierro en forma de carboximaltosa de hierro. Cada vial de 2 ml contiene 100 mg de hierro en forma de carboximaltosa de hierro. Cada vial de 10 ml contiene 500 mg de hierro en forma de carboximaltosa de hierro. Cada vial de 20 ml contiene 1.000 mg de hierro en forma de carboximaltosa de hierro. Un ml de solución contiene hasta 5,3 mg (0,24 mmol) de sodio, ver sección 4.4. Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Solución inyectable y para perfusión. Solución acuosa de color marrón oscuro, no transparente. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas:** Ferinject® está indicado para el tratamiento de la deficiencia de hierro cuando los preparados de hierro orales son ineficaces o no pueden utilizarse. El diagnóstico del déficit de hierro debe fundamentarse en pruebas analíticas. **4.2 Posología y forma de administración:** Supervisar atentamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad durante y después de cada administración de Ferinject®. Ferinject® únicamente se debe administrar cuando exista disponibilidad inmediata de personal capacitado para evaluar y tratar reacciones anafilácticas, en un entorno en el que se pueda garantizar un dispositivo completo de reanimación. Debe observarse al paciente durante al menos 30 minutos después de cada inyección de Ferinject® por si surgieran efectos adversos (consulte la sección 4.4). **Posología:** La posología de Ferinject® sigue un enfoque gradual: (1) determinación de las necesidades individuales de hierro, (2) cálculo y administración de las dosis de hierro y (3) evaluaciones tras la reposición de hierro. Estos pasos se describen a continuación. *Paso 1: Determinación del hierro necesario.* Las necesidades individuales de hierro para su reposición con Ferinject® se determinan según el peso corporal y el nivel de hemoglobina (Hb) del paciente. Consulte la Tabla 1 para determinar las necesidades de hierro.

Tabla 1: Determinación del hierro necesario

Hb		Peso corporal del paciente		
g/dl	mmol/l	Menos de 35 kg	35 kg a < 70 kg	70 kg o más
< 10	< 6,2	500 mg	1.500 mg	2.000 mg
10 a 14	6,2 a 8,7	500 mg	1.000 mg	1.500 mg
> 14	> 8,7	500 mg	500 mg	500 mg

Se debe confirmar el déficit de hierro con pruebas analíticas, tal y como se establece en la sección 4.1. *Paso 2: Cálculo y administración de la(s) dosis máxima(s) individual(es) de hierro.* Según la necesidad de hierro determinada anteriormente, debe administrarse la dosis adecuada de Ferinject teniendo en cuenta lo siguiente: Una única administración de Ferinject® no debe superar: • 15 mg de hierro/kg de peso corporal (para administración mediante inyección intravenosa) o 20 mg de hierro/kg de peso corporal (para administración mediante perfusión intravenosa), • 1.000 mg de hierro (20 ml de Ferinject®). La dosis máxima acumulada recomendada a la semana de Ferinject® es 1.000 mg de hierro (20 ml de Ferinject®). *Paso 3: Evaluaciones tras la reposición de hierro.* El médico debe llevar a cabo una nueva evaluación en función del cuadro clínico particular del paciente. Se debe reevaluar el nivel de Hb una vez transcurridas al menos 4 semanas tras la última administración de Ferinject®, a fin de permitir que pase suficiente tiempo para la eritropoyesis y la utilización de hierro. En el caso de que el paciente necesite más reposición de hierro, deben volver a calcularse las necesidades de hierro con la Tabla 1 anterior. (ver sección 5.1). *Población especial: pacientes con nefropatía crónica que dependen de hemodiálisis.* No debe superarse una dosis única máxima diaria de inyección de 200 mg de hierro en pacientes con nefropatía crónica que dependen de hemodiálisis (ver también la sección 4.4). *Población pediátrica.* No se ha estudiado el uso de Ferinject® en niños y, por lo tanto, no se recomienda en niños menores de 14 años. **Forma de administración:** Ferinject® solo debe administrarse por vía intravenosa. • mediante inyección o, • mediante perfusión o, • durante una sesión de hemodiálisis sin diluir directamente en el brazo venoso del dializador. Ferinject® no debe administrarse por vía subcutánea o intramuscular. *Inyección intravenosa.* Ferinject® puede administrarse mediante una inyección intravenosa con una solución sin diluir. La dosis única máxima es de 15 mg de hierro/kg de peso corporal, pero no debe superar los 1.000 mg de hierro. Las pautas de administración se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Pauta de administración para inyección intravenosa de Ferinject®

Volumen de Ferinject® necesario	Dosis de hierro equivalente	Pauta de administración/Tiempo mínimo de administración
2 a 4 ml	100 a 200 mg	No existe tiempo mínimo prescrito
>4 a 10 ml	>200 a 500 mg	100 mg de hierro/min
>10 a 20 ml	>500 a 1.000 mg	15 minutos

Perfusión intravenosa. Ferinject® puede administrarse mediante perfusión intravenosa, en cuyo caso debe estar diluida. La dosis única máxima es de 20 mg de hierro/kg de peso corporal, pero no se debería superar los 1.000 mg de hierro. Para perfusión, Ferinject® solo se puede diluir en una solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/V como se muestra en la Tabla 3. Nota: Por motivos de estabilidad, Ferinject no se debe diluir a concentraciones inferiores a 2 mg de hierro/ml (sin incluir el volumen de la solución de carboximaltosa férrica).

Tabla 3: Pauta de dilución de Ferinject para perfusión intravenosa

Volumen de Ferinject® necesario	Dosis de hierro equivalente	Cantidad máxima de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/V	Tiempo mínimo de administración
2 a 4 ml	100 a 200 mg	50 ml	-
>4 a 10 ml	>200 a 500 mg	100 ml	6 minutos
>10 a 20 ml	>500 a 1.000 mg	250 ml	15 minutos

4.3 Contraindicaciones: El uso de Ferinject está contraindicado en casos de: •hipersensibilidad al principio activo, a Ferinject® o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, • hipersensibilidad grave conocida a otros productos parenterales que contengan hierro, • anemia no atribuida a una deficiencia de hierro, por ej., otra anemia microcítica, • indicios de sobrecarga de hierro o problemas en la utilización del hierro. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** *Reacciones de hipersensibilidad.* Las preparaciones de hierro administradas por vía parenteral pueden producir reacciones de hipersensibilidad, entre las que se incluyen reacciones anafilácticas/anafilactoides graves y potencialmente mortales. También se han notificado reacciones de hipersensibilidad tras la administración de dosis previas sin incidentes de complejos de hierro parenteral. El riesgo es mayor en pacientes con alergias conocidas, por ejemplo alergias a medicamentos, así como en pacientes con una historia clínica que presente asma grave, eczemas u otras alergias atópicas. También existe un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad a los complejos de hierro parenteral en los pacientes con trastornos inmunitarios o inflamatorios (p.ej. lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide). Ferinject® únicamente se debe administrar cuando exista disponibilidad inmediata de personal capacitado para evaluar y tratar reacciones anafilácticas, en un entorno en el que se pueda garantizar un dispositivo completo de reanimación. Se debe observar al paciente durante al menos 30 minutos después de cada inyección de Ferinject® por si surgiesen efectos adversos. Si se presentan reacciones de hipersensibilidad o signos de intolerancia durante la administración, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente. Deberá disponerse de un dispositivo para la reanimación cardiorrespiratoria y de equipo para el manejo de las reacciones anafilácticas/anafilactoides agudas, incluida una solución inyectable de adrenalina 1:1.000. Deberá administrarse tratamiento adicional con antihistamínicos y/o corticoesteroides, según corresponda. *Insuficiencia hepática e renal.* A los pacientes con insuficiencia hepática, sólo se les deberá administrar hierro parenteral después de valorar cuidadosamente los beneficios y los riesgos. Deberá evitarse la administración de hierro parenteral a los pacientes con insuficiencia hepática cuando la sobrecarga de hierro sea un factor desencadenante, en concreto de porfiria cutánea tarda (PCT). Se recomienda monitorizar cuidadosamente el estado de hierro a fin de evitar la sobrecarga de hierro. No se disponen de datos de seguridad relativos a pacientes con insuficiencia renal crónica y dependientes de hemodiálisis, que reciben dosis únicas superiores a 200 mg de hierro. *Infección.* El hierro parenteral debe utilizarse con cautela en casos de infección aguda o crónica, asma, eczema o alergias atópicas. Se recomienda interrumpir el tratamiento con Ferinject® en pacientes con bacteriemia en curso. Por tanto, en pacientes con infección crónica, debe realizarse una evaluación de los beneficios y riesgos, teniendo en cuenta la inhibición de la eritropoyesis. *Extravasación.* Deberá tenerse cuidado para evitar el derrame paravenoso al administrar Ferinject®. El derrame paravenoso de Ferinject® en el lugar de administración podrá producir una irritación de la piel y una posible decoloración marrón de larga duración. En caso de derrame paravenoso, debe pararse inmediatamente la administración de Ferinject®. *Excipientes.* Un ml de Ferinject® sin diluir contiene hasta 5,5 mg (0,24 mmol) de sodio. Esto ha de tenerse en cuenta en los pacientes que sigan una dieta hiposódica. *Población pediátrica.* No se ha estudiado el uso de Ferinject® en niños. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** La absorción de hierro oral se reduce cuando se administra de forma simultánea con preparaciones parenterales de hierro. Por lo tanto, en caso necesario, no deberá comenzarse la terapia con hierro oral hasta que hayan transcurrido al menos 5 días desde la última inyección de Ferinject®. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia: Embarazo.** No existen ensayos adecuados y bien controlados de Ferinject en mujeres embarazadas. En consecuencia, se requiere una cuidadosa evaluación del balance beneficio/riesgo antes de su uso durante el embarazo y Ferinject® no se debe utilizar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. La deficiencia de hierro durante el primer trimestre del embarazo puede en muchos casos tratarse con hierro oral. El tratamiento con Ferinject® debe limitarse al segundo y tercer trimestre, en el supuesto de que el beneficio que reportaría fuera mayor que el riesgo potencial para la madre y el feto. Los datos en animales indican que el hierro liberado de Ferinject® puede atravesar la placenta y que su uso durante el embarazo puede afectar al desarrollo del esqueleto en el feto (ver apartado 5.3). **Lactancia:** Los estudios clínicos mostraron que el traspaso de hierro de Ferinject® a la leche materna fue insignificante (≤ 1%). En función de los datos limitados sobre madres en período de lactancia es poco probable que Ferinject® represente un riesgo para el niño lactante. **Fertilidad.** No existen datos acerca del efecto de Ferinject® en la fertilidad humana. En estudios animales, la fertilidad no se vio afectada por el tratamiento con Ferinject (ver apartado 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Es poco probable que Ferinject® afecte a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas:** La Tabla 4 presenta las reacciones farmacológicas adversas (RFA) recogidas durante los ensayos clínicos en los que 4.755 pacientes recibieron Ferinject, así como aquellas notificadas a partir de la experiencia posterior a la comercialización (ver las notas al pie de la tabla para más información). La RFA comunicada con mayor frecuencia fue náuseas (que se produce en el 3,1% de los pacientes), seguida por cefalea, mareos e hipertensión. Las reacciones en el lugar de inyección clasificadas como frecuentes en la Tabla 4 se componen de varias RFA comunicadas de forma individual con una frecuencia de poco frecuente o rara. Puede producirse hipofosfatemia (frecuente). En los ensayos clínicos, los valores mínimos se obtuvieron después de aproximadamente 2 semanas, y entre 4 y 12 semanas después del tratamiento con Ferinject®, los valores habían vuelto a los del rango inicial. La RFA más grave son las reacciones anafilactoides con una frecuencia de raras.

Tabla 4: Reacciones farmacológicas adversas durante los ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización

Clasificación de sistemas de órganos	Frecuentes (de ≥ 1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (de ≥ 1/1.000 a <1/100)	Raras (de ≥ 1/10.000 a <1/1.000)
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	Reacciones anafilactoides
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareos	Parestesia, disgeusia	Pérdida de la conciencia [1]
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad[2]
Trastornos cardiacos		Taquicardia	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Hipotensión, sofocos	Flebitis, síncope[3], presíncope[3]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Broncoespasmo[3]
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, dispepsia, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea	Flatulencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, urticaria, eritema, erupción cutánea[3]	Angioedema[3], palidez[3] y edema facial[3]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia, dolor de espalda, artralgia, espasmos musculares	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de inyección[4]	Pirexia, fatiga, dolor de tórax, temblores, edema periférico, escalofríos	Escalofríos violentos, malestar, enfermedad similar a la gripe[5]
Exploraciones complementarias	Aumento de la alanina-aminotransferasa	Aumento de aspartato-aminotransferasa, aumento de γ-glutamil-transferasa, aumento de lactato-deshidrogenasa sanguínea, aumento de la fosfatasa alcalina	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipofosfatemia		

1 Incluye los siguientes términos: exantema (la frecuencia de esta reacción adversa individual se ha considerado como poco frecuente) y exantema eritematoso, generalizado, macular, maculo-papular, pruriginoso (la frecuencia de todas las reacciones adversas individuales se ha considerado como rara). 2 Incluye los siguientes términos: quemazón, dolor, hematoma, cambio de color, extravasación, irritación, reacción en el lugar de la perfusión (la frecuencia de estas reacciones adversas individuales se ha considerado como poco frecuente) y parestesia (la frecuencia de esta reacción adversa individual se ha considerado como rara). 3 RFA notificadas exclusivamente en el contexto posterior a la comercialización. 4 RFA notificadas en el contexto posterior a la comercialización que también se observaron en el contexto clínico. Nota: RFA = reacción farmacológica adversa. Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano en www.notificaRAM.es. **4.9 Sobredosis:** La administración de Ferinject® en cantidades superiores a la cantidad necesaria para corregir la deficiencia de hierro en el momento de la administración podrá dar lugar a la acumulación de hierro en depósitos que a la larga producirá hemosiderosis. La monitorización de los parámetros de hierro tales como la ferritina sérica y la saturación de transferrina podrá ayudarle a reconocer la acumulación de hierro. Si se produce acumulación de hierro, tratar de acuerdo con la práctica médica habitual, es decir, considerar el uso de un quelante de hierro. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes:** Hidróxido de sodio (E 524) (para ajustar el pH), Ácido clorhídrico (E 507) (para ajustar el pH), Agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades:** Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en el epígrafe 6.6. Se desconoce la compatibilidad con otros envases que no sean de polietileno y cristal. **6.3 Periodo de validez: *Periodo de validez del producto envasado para la comercialización:*** 2 años. ***Periodo de validez una vez abierto el envase:*** Desde un punto de vista microbiológico, los preparados de administración parenteral deberán utilizarse inmediatamente. ***Periodo de validez después de la dilución con solución de cloruro de sodio al 0,9% m/V estéril:*** Desde un punto de vista microbiológico, los preparados de administración parenteral deberán utilizarse inmediatamente después de la dilución con solución de cloruro de sodio al 0,9% m/V estéril. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. No conservar a temperatura superior a 30ºC. No congelar. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** Ferinject® se presenta en viales (cristal de tipo I) con un tapón de caucho de bromobutilo y una cápsula de cierre de aluminio que contienen: 2 ml de solución equivalen a 100 mg de hierro. Disponible en envases de 1, 2 y 5 viales. 10 ml de solución equivalen a 500 mg de hierro. Disponible en envases de 1, 2 y 5 viales. 20 ml de solución equivalen a 1.000 mg de hierro. Disponible en envases de 1 vial. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Antes del uso, se deben inspeccionar los viales visualmente en busca de sedimentos o defectos. Utilice sólo aquellos viales cuya solución sea homogénea y carezca de sedimento. Cada vial de Ferinject® es únicamente para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales. Ferinject® debe mezclarse únicamente con solución de cloruro de sodio al 0,9% m/V estéril. No se debe utilizar ninguna otra solución de dilución intravenosa ni agentes terapéuticos, ya que existe el potencial de precipitación y/o interacción. Para las instrucciones de dilución, ver sección 4.2. **PRESENTACIÓN PVL y PVP:** Ferinject® 5 viales con 10 ml. PVL 500 €. PVP 550,91 €. Ferinject 5 viales con 2 ml. PVL 100 €. PVP 145,91 €. Ferinject 1 vial de 20 ml. PVL 200 €. PVP 265,91 €. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** medicamento de uso hospitalario. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Vifor France, 100-101 Terrasse Boieldieu, Tour Franklin La Défense 8, 92042 Paris La Défense Cedex, Francia. Tel. +33 (0)1 41 06 58 90. Fax +33 (0)1 41 06 58 99. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** 69777. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: abril de 2008. Fecha de la última renovación: 18 de junio de 2012. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Julio de 2016.

SUMARIO

Vol. 28 - 3 - Julio-Septiembre 2018

EDITORIAL

Atención farmacéutica conductual
MARCO GARBAYO JL 185

ORIGINALES

Policies and practices on pharmacy-delivered vaccination: a survey study conducted in six Latin American countries
STAMBOULIAN D, SOLER L, COPERTARI P, CORDERO AP, VÁZQUEZ H, VALANZASCA P, MONSANTO H, GRABENSTEIN JD, JOHNSON KD 187

Estudio de la Utilización, Eficacia y Seguridad de la *Solución de Burow* en el tratamiento de la flebitis
GARCÍA-QUINTANILLA L, OTERO-BARREIRO MC, GONZÁLEZ-BARCIA M, VIRGÓS-LAMELA A, RODRÍGUEZ-PRADA M, LAMAS MJ, FERNÁNDEZ-FERREIRO A .. 199

Adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes VIH: todavía queda mucho por hacer
MENDOZA-AGUILERA M, FERRANDO-PIQUERES R, ÁLVAREZ MARTÍN T, PASCUAL MARMANEU O, LIÑANA GRANELL C, RAGA JIMÉNEZ C, MINGUEZ GALLEGO C 203

Desafíos en la gestión de una base de datos para la prescripción electrónica asistida
BORRÁS ALMENAR C, FONT NOGUERA I, FERNÁNDEZ MEGÍA MJ, VALERO GARCÍA S, MONTOYA CARRILLO I, POVEDA ANDRÉS JL 213

Efectividad y seguridad de enzalutamida en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración
CIDONCHA MUÑOZ I, PÉREZ ABANADES M, IBÁÑEZ ZURRIAGA A, RAMÍREZ HERRÁIZ E, MARTÍNEZ NIETO C, MORELL BALADRÓN A 225

Impacto económico de la utilización de trastuzumab subcutáneo en un hospital de tercer nivel
LÁZARO CEBAS A, CORTIJO CASCAJARES S, GOYACHE GOÑI MP, FERRARI PIQUERO JM 233

Persistencia al tratamiento modificador de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple: seguimiento farmacoterapéutico
ALAÑÓN PARDO MM, ÁREAS DEL ÁGUILA VL, RODRÍGUEZ MARTÍNEZ M 238

Toxicidad de los dobletes de platinos en el cáncer de pulmón no microcítico avanzado
MARÍN-GORRICHO R, ALFARO-OLEA A, CASAJUS-NAVASAL A, SERRANO-PÉREZ A, NEBOT-VILLACAMPA MJ, ZAFRA-MORALES R 253

Desarrollo y Validación de un Módulo educativo para pacientes con Enfermedad Renal Crónica en estadio V de un servicio hospitalario de Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria en Costa Rica
VILLEGAS BEJARANO F, PEREIRA CÉSPEDES A 261

REVISIÓN

Presentaciones de ácido hialurónico ¿son realmente diferentes?
ARIAS POU P, DELGADO LATORRE A, AGUINAGALDE TOYA A, GASPAR CARREÑO M, SILBERBERG MUIÑO JM, SOBRIDO SAMPEDRO C 265

CARTAS AL DIRECTOR

Gestión de los antivirales frente a la pandemia de la gripe A
PRIETO CASTELLÓ M, DE LA VEGA ZAMORANO I, APARICIO RUBIO C, SÁNCHEZ ALCARÁZ A 274

Fármacos opioides durante el perioperatorio: las dos caras de una misma moneda
GALLEGO MUÑOZ C, GIL CANDEL M, GUERRERO NAVARRO N, URBIETA SANZ E 276

Control de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: la constancia puede tener su recompensa
GALLEGO MUÑOZ C, OLMOS GUTIÉRREZ L, GARCÍA CORONEL M, URBIETA SANZ E 277

HOSPITAL LOGISTICS

Descubra cómo más de 300 hospitales han incrementado su eficiencia a través de nuestros proyectos de automatización

Si está pensando en mejorar la eficiencia en la cadena de suministros, **Grifols ofrece soluciones de logística hospitalaria** que aportan información veraz y en tiempo real para la **toma de decisiones.**

La **calidad de nuestros productos**, nuestra **fiabilidad** y una **larga experiencia** en el sector hospitalario nos ayudan a **alcanzar mayores cotas** de **eficiencia** para nuestros clientes.

Para más información, contacta con nuestro equipo de expertos.

HR/HLP/0118/0004

GRIFOLS

Grifols International, S.A.
Email: hospital-logistics.latam@grifols.com
http://hospital-logistics.grifols.com

REVISTA DE LA
OFIL
ILAPHAR Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy

SUMMARY

Vol. 28 - 3 - July-September 2018

EDITORIAL

Behavioral pharmaceutical care
MARCO GARBAYO JL 185

ORIGINALS

Policies and practices on pharmacy-delivered vaccination: a survey study conducted in six Latin American countries
STAMBOULIAN D, SOLER L, COPERTARI P, CORDERO AP, VÁZQUEZ H, VALANZASCA P, MONSANTO H, GRABENSTEIN JD, JOHNSON KD 187

Study of the Use, Efficacy and Safety of *Burow's Solution* in the treatment of phlebitis
GARCÍA-QUINTANILLA L, OTERO-BARREIRO MC, GONZÁLEZ-BARCIA M, VIRGÓS-LAMELA A, RODRÍGUEZ-PRADA M, LAMAS MJ, FERNÁNDEZ-FERREIRO A 199

Adherence to antiretroviral treatment in patients infected by human inmunodeficiency virus: there is still much to do
MENDOZA-AGUILERA M, FERRANDO-PIQUERES R, ÁLVAREZ MARTÍN T, PASCUAL MARMANEU O, LIÑANA GRANELL C, RAGA JIMÉNEZ C, MINGUEZ GALLEGO C 203

Challenges in the management of a database for the assisted electronic prescription
BORRÁS ALMENAR C, FONT NOGUERA I, FERNÁNDEZ MEGÍA MJ, VALERO GARCÍA S, MONTOYA CARRILLO I, POVEDA ANDRÉS JL 213

Effectiveness and safety of enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer
CIDONCHA MUÑOZ I, PÉREZ ABANADES M, IBÁÑEZ ZURRIAGA A, RAMÍREZ HERRÁIZ E, MARTÍNEZ NIETO C, MORELL BALADRÓN A 225

Economic impact of the use of subcutaneous trastuzumab in a third level hospital
LÁZARO CEBAS A, CORTIJO CASCAJARES S, GOYACHE GOÑI MP, FERRARI PIQUERO JM 233

Persistence with disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis: pharmacotherapy follow-up
ALAÑÓN PARDO MM, ÁREAS DEL ÁGUILA VL, RODRÍGUEZ MARTÍNEZ M 238

Toxicity of platinum doublets in the advanced non-small cell lung cancer
MARÍN-GORRICHO R, ALFARO-OLEA A, CASAJUS-NAVASAL A, SERRANO-PÉREZ A, NEBOT-VILLACAMPA MJ, ZAFRA-MORALES R 253

Development and Validation of an Educational Module for Patients with Chronic Kidney Disease and Stage V of a Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Hospital Service in Costa Rica
VILLEGAS BEJARANO F, PEREIRA CÉSPEDES A 261

REVIEW

Hyaluronic acid drug, are them really different?
ARIAS POU P, DELGADO LATORRE A, AGUINAGALDE TOYA A, GASPAR CARREÑO M, SILBERBERG MUIÑO JM, SOBRIDO SAMPEDRO C 265

LETTERS TO THE EDITOR

Management of antivirals against the influenza A pandemic
PRIETO CASTELLÓ M, DE LA VEGA ZAMORANO I, APARICIO RUBIO C, SÁNCHEZ ALCARÁZ A 274

Opioid drugs during the perioperative period: the two sides of the same coin
GALLEGO MUÑOZ C, GIL CANDEL M, GUERRERO NAVARRO N, URBIETA SANZ E 276

Control of infection by the human immunodeficiency virus: constancy can have your reward
GALLEGO MUÑOZ C, OLMOS GUTIÉRREZ L, GARCÍA CORONEL M, URBIETA SANZ E 277

Tu Farmacéutico de Guardia

www.tufarmaceuticodeguardia.org

Un cómplice en el tratamiento de su paciente

Noticias y consejos para el día a día de la enfermedad

Vídeos e información detallada de cómo medicarse

Contacto para dudas y **pedir o modificar cita**

LA WEB CON TODA LA INFORMACIÓN QUE NECESITA SU PACIENTE

◂ *Vídeo de muestra de la web*

@Tufarmaweb

hospital Arnau de Vilanova valencia

Hospital Comarcal de Llíria

CASTELLÓ DEPARTAMENT DE SALUT

SEFAF

Atención farmacéutica conductual

Fecha de recepción: 11/06/2018 - Fecha de aceptación: 12/06/2018

Marco Garbayo JL
Presidente de OFIL Internacional

La OMS define la salud como un estado de completo bienestar físico, mental y social. La visión biopsicosocial de la Salud viene a matizar el antiguo concepto biomédico de la salud.

En España la Ley de Ordenación de las Profesiones Sanitarias Ley 44/2003 de 21 de noviembre establece que los profesionales sanitarios desarrollan entre otros ámbitos, el de información y educación sanitarias, correspondiéndoles también participar activamente en proyectos que puedan beneficiar la salud y el bienestar de las personas en situaciones de salud y enfermedad. Para ello, tendrán como guía de su actuación el servicio a la sociedad, el interés y salud del ciudadano a quien se le presta el servicio.

De este modo, podríamos reescribir la citada ley introduciendo la definición de salud de la OMS, en la que se indica que la salud es un concepto amplio que implica a las tres esferas: salud física, psicológica y social.

La Ley de Ordenación de las Profesiones Sanitarias (LOPS) define cuáles son las profesiones sanitarias en España, estando incluida Farmacia como Licenciatura o Grado y Técnico en Farmacia como titulación de técnico medio.

La salud psicológica o mental es, en términos generales, el estado de equilibrio que existe entre la persona y su entorno sociocultural, que a su vez le permite alcanzar un nivel adecuado de bienestar y de calidad de vida. Todos los expertos en el ámbito psicológico coinciden en indicar que el estado de salud o enfermedad mental no son términos opuestos, sino los extremos de un continuo. De este modo, carecer de una enfermedad mental no significa necesariamente disfrutar de bienestar mental, por lo que sería apropiado realizar un cambio de visión y considerar los trastornos del bienestar mental como parte consustancial de la vida, poniendo en perspectiva tanto su importancia intrínseca como la derivada de su capacidad para afectar a la salud física del individuo.

Este estado de salud psicológica afectará a la toma de decisiones, gestión de conflictos, afrontamiento de problemas, manejo de temores, relaciones interpersonales o lo que es lo mismo, a nuestra capacidad para llevar una vida plena como individuos. En este sentido, todos los profesionales sanitarios tenemos en el ámbito emocional de la salud un campo competencial. Lógicamente, para poder desarrollarnos en él deberemos estar convenientemente preparados.

En los años cincuenta del siglo pasado nace la medicina conductual como concepto y disciplina que pretende dar cobertura a los aspectos no patológicos de la conducta que alteran el bienestar de las personas. Es eminentemente interdisciplinar, a diferencia de la psicología clínica y la psiquiatría que se circunscriben de forma clara al perfil profesional correspondiente.

Puesto que los profesionales de la farmacia (especialistas en farmacia hospitalaria, farmacia clínica, farmacia comunitaria, químicos-farmacéuticos, técnicos en farmacia, etc…) están definidos por ley como profesionales sanitarios y en su ámbito asistencial se relacionan con personas con distintos estados de salud, estaría justificado incorporar en su cartera de servicios sanitarios el "coaching conductual en salud". El consejo farmacéutico debe abarcar todos aquellos aspectos que se incluyen en el concepto más amplio de SALUD, es decir, en el concepto biopsicosocial de la salud.

Toda la humanidad comparte las emociones básicas, por ser fruto adaptativo de la evolución de la especie, por tanto, alegría, tristeza, asco, ira y ansiedad nos acompañarán a lo largo de nuestra vida cumpliendo su función adaptativa. Estas emociones son necesarias para nuestra propia identidad como seres humanos y servirán para dar sentido a nuestra vida, enriqueciéndola la mayoría de veces, siempre que se mantengan, eso sí, dentro del ámbito adaptativo al que corresponde su función. No obstante, en otras ocasiones estas emociones nos conducirán a situaciones desadaptativas, molestas, que dificultarán nuestro bienestar o el de nuestros allegados.

Por todos es sabido que nuestra sociedad occidental adolece del consumo habitual y excesivo de psicofármacos (ansiolíticos, hipnóticos, relajantes, antidepresivos...), que se prescriben frecuentemente para situaciones clínicas que no son del ámbito especializado de la patología psiquiátrica o psicológica. Son fármacos empleados para trastornos frecuentes del ámbito emocional que serían susceptibles de abordajes no farmacológicos en muchas ocasiones, pero que sí merecen algo más que el consejo ingenuo y bienintencionado de familiares, amigos y conocidos.

El aumento de la esperanza de vida en la población conlleva un incremento en la prevalencia de la enfermedad crónica, lo que se contrapone a la idea o el deseo de vivir una vida feliz alejada de la enfermedad. En estas circunstancias, el profesional de la salud formado en el "coaching" sanitario favorecerá en los pacientes el cambio de esquemas mentales erróneos o de ideas preconcebidas que dificultan su capacidad para vivir una vida saludable y feliz en convivencia con la enfermedad. El profesional de la salud puede reforzar e inducir el cambio de ciertas actitudes y comportamientos por otros más adaptativos y compatibles con una vida percibida como más sana y mejor.

Nuestra salud mental tiene la capacidad de afectar a nuestra salud física y modificar la evolución y recuperación de la misma, pero también se produce el efecto contrario, siendo nuestra enfermedad física capaz de modificar nuestra salud mental. Por ello, el afrontamiento adecuado de una situación que nos genera malestar psicológico ejercerá una función protectora e incrementará la percepción positiva de la misma, así como la adherencia a los tratamientos, el seguimiento de conductas saludables y, en definitiva, la percepción positiva de la propia calidad de vida.
El farmacéutico es el profesional de la salud más accesible al ciudadano, siendo esta posición de privilegio en la sociedad la que le facultaría para que su consejo experto fuera altamente efectivo en el ámbito biopsicosocial de la salud de las personas.
La ansiedad y la depresión se han instalado en nuestra sociedad y parece que han venido para quedarse. Las técnicas para la reestructuración cognitiva o la enseñanza de métodos conductuales para el ajuste emocional se encuentran al alcance de los profesionales de la salud que interaccionan con las personas, enfermas o no, en su labor diaria.
Tras el diagnóstico de una enfermedad crónica el paciente debe aprender a convivir con la enfermedad durante el resto de su vida. El impacto emocional que produce el diagnóstico y el grado de estrés percibido por el paciente va a depender de una multitud de factores psicosociales sobre los que, en gran medida, puede intervenir el profesional de la salud.
La medicina conductual es un campo interdisciplinar interesado en aspectos conductuales y sociales de las condiciones médicas. Cuando nos adaptamos de forma adecuada a los cambios que se producen en nuestra salud a lo largo de nuestro ciclo vital se produce una mejora directa de nuestro bienestar físico y emocional, y estos cambios conductuales también repercuten en los resultados de los tratamientos médicos, mejorando aspectos tan importantes como la reactividad corporal o la percepción subjetiva de la situación clínica.
Es este un nuevo tiempo y un nuevo reto para los profesionales de Farmacia. Las necesidades de la sociedad a la que servimos como sanitarios han sido siempre y serán nuestro objetivo de servicio. Los avances de la medicina en los últimos años han sido enormes, tanto en las técnicas diagnósticas como en las terapéuticas, alargando las expectativas de vida en la mayoría de países del mundo. Ayudar a percibir esos años ganados como años para ser bien vividos requiere la colaboración de toda la sociedad ya que la enfermedad crónica va asociada incluso al propio ciclo vital normal, donde los problemas de visión, de movilidad o de autogestión van a condicionar la calidad de vida percibida si no se está preparado.
El objetivo de salud psicológica pasa por la percepción de que nuestra vida sea una vida que merezca la pena ser vivida, aun en convivencia con carencias físicas, situación de dependencia o enfermedad.
En este escenario podríamos hablar de "coaching" emocional farmacéutico, consejo farmacéutico cognitivo-conductual, etc. pero para mantener una armonía con el concepto ya establecido de medicina conductual, nos ceñiremos a hablar de atención farmacéutica conductual.

Policies and practices on pharmacy-delivered vaccination: a survey study conducted in six Latin American countries

Fecha de recepción: 15/06/2017 - Fecha de aceptación: 08/09/2017

Stamboulian D[1], Soler L[1], Copertari P[1], Cordero AP[1], Vázquez H[1], Valanzasca P[1], Monsanto H[2], Grabenstein JD[3], Johnson KD[4]
1 Fighting Infectious Diseases in Emerging Countries (FIDEC). Miami, FL (USA)
2 Merck Sharp & Dohme. Latin America Health Outcomes Research. Carolina (Puerto Rico)
3 Merck & Co., Inc., Vaccines. North Wales, PA (USA)
4 Merck & Co., Inc., Center for Observational and Real-World Evidence. Vaccines. Kenilworth, NJ (USA)

SUMMARY
Introduction and objectives: In Latin America, the burden of vaccine preventable diseases in adults is still high and public health strategies to improve immunization rates are needed. It is unclear if pharmacists can vaccinate. Regulations for pharmacist to vaccinate vary across the globe. With this study, we aimed to understand the policies and practices around pharmacy-delivered vaccination in this region.
Methods: A survey was conducted to understand the policies and practices around pharmacy-delivered vaccination in Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Mexico and Venezuela. Two to six experts of each of the countries were selected by convenience sampling based on registries obtained from national pharmacy confederations, societies, academies or councils, universities and public health institutions from each country as well as international organizations such as PAHO, FIP and WHO.
Key results: Results showed regulations and pharmacy practices are diverse based on the experts' responses. In Argentina and Mexico the law that regulates vaccination in pharmacies is clear. In contrast, in Brazil, Chile and Colombia, the variability in responses highlights that there is not a common understanding of the governing laws.
Conclusions: Increased efforts should be taken to fully understand policies around vaccination in Latin America and how enabling policies can be implemented in countries where pharmacists do not vaccinate.

Key Words: **Health care facilities, pharmacists, pharmaceutical services, preventive health services, immunization.**

Correspondencia:
Daniel Stamboulian
2050 Coral Way suite 407
Miami, Florida 33145 (USA)
Correo electrónico: dstamb@stamboulian.com.ar

Políticas y prácticas sobre la administración de vacunas en la farmacia: estudio encuesta realizado en seis países de América Latina

RESUMEN

Introducción y objetivos: En América Latina, la carga de enfermedades prevenibles por vacunas en adultos continúa siendo elevada y se requieren estrategias de salud pública efectivas para mejorar las tasas de inmunización. No está claro si la ley permite a los farmacéuticos vacunar. Las regulaciones que rigen sobre los farmacéuticos como vacunadores varían a través del mundo. Con este estudio, buscamos comprender las políticas y prácticas en torno a la vacunación en la farmacia de la región.

Métodos: Se realizó una encuesta para comprender las políticas y prácticas relacionadas con la vacunación en la farmacia en Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México y Venezuela. Se seleccionaron entre dos y seis expertos de cada uno de los países mediante muestreo de conveniencia basado en registros obtenidos de confederaciones, sociedades, academias o consejos nacionales de farmacias, universidades e instituciones de salud pública de cada país, así como organizaciones internacionales como la OPS, el FIP y la OMS.

Resultados claves: Los resultados, basados en las respuestas de los expertos, mostraron que las regulaciones y las prácticas en la farmacia son diversas. En Argentina y México la ley que regula la vacunación en farmacias es clara. Por el contrario, en Brasil, Chile y Colombia, la variabilidad en las respuestas pone de manifiesto que no existe un entendimiento común de las leyes que gobiernan.

Conclusiones: Se deben intensificar los esfuerzos para comprender plenamente las políticas de vacunación en América Latina e implementar políticas habilitadoras en países donde los farmacéuticos no vacunan.

Palabras clave: **Instalaciones de atención médica, farmacéuticos, servicios farmacéuticos, servicios de salud preventiva, inmunización.**

INTRODUCTION

Worldwide, immunization practices prevent between 2 and 3 million deaths every year, and they are one of the most successful and cost-effective health interventions to prevent illnesses, disability, sequelae, hospitalizations and deaths caused by vaccine-preventable diseases such as influenza, pneumonia, and whooping cough[1]. Pharmacists have demonstrated a critical role in vaccine delivery in several countries[2-5].

Despite the availability of effective vaccines, adult vaccination rates remain low. Vaccination in adults is not a common practice in medical care and many physicians do not inform their patients about the vaccines they need. Members of the community are too often unaware of which vaccines they may need to receive. Vaccine-preventable diseases are still prevalent in adults, causing great economic impact, and results in increased medical visits, hospitalizations and premature deaths that could be avoided[6]. It is important to identify alternative approaches to vaccinating adults, especially the role of pharmacists as vaccinators[7-11].

Nowadays, it is necessary to reassess the role of pharmacists in the primary health care system, to promote and safeguard the proper use of medications, to identify signs of need for medical consultation, and to raise awareness of the importance of vaccination and disease prevention[12]. Various papers emerged in 2011 as joint Guidelines of the International Pharmaceutical Federation (FIP) and the World Health Organization (WHO) on best practices in the pharmacy. Six components of the mission of the pharmacy profession were defined: being readily available to patients with or without an appointment, identifying, managing and detecting health problems; promoting health care; ensuring the effectiveness of medicines; preventing harm caused by them, and making a responsible use of limited health care resources. In this context, pharmacists made significant improvements in both the dispensing and administration of vaccines in the last decade.

In Latin America, pharmacists are often the first health care professionals that people consult, as visiting a physician is not as easy, affordable or fast as visiting a pharmacy.

Prevention is among the roles that pharmacists can perform as members of the health care system, one of which lies in promoting immunization in the population. It is essential to dispense and administer vaccines properly, as well as educate and raise awareness about vaccines for the prevention of infectious diseases. Marcelo Peretta and Carina Cremona, prestigious Argentine pharmacist advocators of the role of pharmacists, highlight the impact of these health care professionals in public health: "Pharmacists can expand their services and improve public health if they choose to work on vaccine preventable diseases of high risk groups"[13].There is a lack of understanding about the role of the pharmacists and pharmacies in delivering vaccinations to the general public in Latin America. Such understanding would underscore the importance of pharmacists to address vaccination gaps in the region. The purpose of the study is to understand the policies and practices on pharmacy delivered vaccination in six countries of the region: Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Mexico, Venezuela. The results provide essential information useful in decision-making and implementation of policies that can significantly impact public health in Latin American countries.

MATERIAL AND METHODS

Study design

A descriptive survey study was designed especially for this study to understand the policies and practices around pharmacy-delivered vaccinations in six Latin American countries: Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Mexico and Venezuela.

Target population

The survey target populations were vaccination experts of pharmacies, pharmacy professional organizations, and

universities with expertise in understanding the policies and practices of immunizations of the selected Latin American countries.

To identify knowledgeable experts, a database was elaborated based on registries obtained from national pharmacy confederations, scientific societies, academies or councils, universities and public health institutions from each country. In addition, information was gathered from international organizations such as FIP, WHO, and the Pan-American Health Organization (PAHO).

Two to six experts from each country were selected by convenience sampling according to the inclusion criteria listed below.

Inclusion criteria

To participate, experts had to be an opinion leader/representative of at least one of the Latin American countries of interest (Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Mexico or Venezuela), they must have a health-related degree (pharmacist, physician, nurse) with a pharmaceutical practice/public health orientation and/or considered an expert on policies and practices of pharmacy-delivered vaccinations.

The expert considered to be representative of a selected Latin American country was required to be currently living in that country.

Participants must meet at least one of the following criteria:

• Opinion leaders/benchmark of a national pharmacy chain.

• Active member of a national pharmacist professional organization; representative of a national pharmacy institution such as federations, confederations, societies, academies, universities, councils.

• Person who has worked or is currently working as a faculty member, or who has at least fifteen years of expertise in the field of pharmaceutical practice focused in primary health care.

• Person who has collaborated or is collaborating with the government in developing policies on public health and/or in training pharmacists.

• Person who is actively engage with public health affairs regarding pharmaceutical practices; researcher on the field (role of pharmacists in primary health care).

Experts were contacted via email and phone calls and communicated the study objectives. After the study objectives were communicated to them, an agreement on the activities and on the extent of involvement of each participating opinion leader in the study had been reached.

Survey design and measures

A specific survey (Appendix) was designed ad hoc to explore and describe information regarding topics such as common vaccination practices in pharmacies in the region, barriers for vaccination in pharmacies, underlying policies as well as prescriptions requirements for vaccines, and reimbursement policies.

The selected experts were contacted during a three month period. A link was sent to their email address in order to have access to an online survey. The survey ran on an open source framework available through the internet and accessible from any device (PC, cell phone, tablet, etc). The respondents had one month to complete the survey since they first access to it. They were able to enter as many times as needed within that month. If a question took them more time to be responded they had the chance to save the information already entered and answer it at a later time.

The survey was divided in five domains and leaders had the possibility to navigate through them and answer questions at different times if needed.

All responses were anonymous. Contacts received telephone calls and email reminders once a week.

The survey comprised five dimensions: general information, policies and regulations for vaccine administration, vaccine administration and promotion, training, and additional information. All the domains were mandatory to answer except the one of additional information.

Dimension 1: General information

- Licensed pharmacists: Number of authorized pharmacists that are allowed to work in pharmacies.
- Total pharmacies: Total number of pharmacies existing in the country under study.
- Total rural pharmacies: Total number of rural pharmacies in the country under study.
- Existence of pharmacy chains: The existence or not of pharmacy chains in the country under study.
- Number of pharmacy chains at national and regional levels: The total number of pharmacy chains at a local, provincial, state, county level and the total number of pharmacy chains in the country.

Dimension 2: Policies and regulations for vaccine administration

- Place of vaccine administration: Public or private places in the country under study where the administration of vaccines is authorized.
- Vaccination in pharmacies: whether vaccination is permitted or not in pharmacies, according to the national vaccination regulations.
- Percentage of pharmacies that administer vaccines: Percentage of pharmacies that are allowed to administer vaccines and do that practice.
- Vaccine administration in pharmacies: Health care professional/s that is/are authorized to administer vaccines in pharmacies.
- Barriers for vaccination in pharmacies: Circumstances perceived by the pharmacist or regulations that prevent or hinder the application of vaccines in pharmacies.
- Authority that regulates the administration of vaccines in pharmacies: Name of the national authority or institution that is in charge of regulating vaccines administration in pharmacies.
- Local rules or regulations: Whether provincial or local regulations or policies govern the application of vaccines in the pharmacies in addition to the national ones.
- Prescription for vaccination: Whether a prescription from a physician is required or not when receiving a given vaccine.

Dimension 3: Vaccine administration and promotion

- Population vaccinated in pharmacies: Age groups that are allowed to receive vaccines in a pharmacy.
- Vaccines administered by pharmacists: Vaccines that are legally permitted to be administered by pharmacists in pharmacies.

- Sources of funding: The main sources used to pay vaccines in pharmacies.
- Vaccination additional cost: The existence of an extra cost when people are vaccinated in pharmacies.
- Pharmacy promotion: The percentage of pharmacies involved in encouraging vaccination.

Dimension 4: Training

- Vaccine-related contents in Pharmacy degree program: The existence of specific vaccine administration modules in Pharmacy degree programs.
- Training on vaccines: Percentages of pharmacists who are currently practicing and receive training about vaccines.
- Place where training on vaccines is received: Place where pharmacists receive training about vaccines.
- Place where pharmacists seek information about vaccines: Place where pharmacists look for information regarding vaccines.

Dimension 5: Additional information

- Pharmacist-vaccinator movement: Whether or not the country under study had/has a pharmacist as a vaccinator movement.
- Population settings where pharmacists vaccinate: Proportion of all doses given according to the setting where pharmacist vaccinate (% urban, % suburban , % rural).
- Vaccination in retail pharmacies: Number of pharmacy chains that administrate vaccines.
- Total number of vaccine doses given in a recent year: Number of estimated doses of vaccines (all vaccines combined) given by vaccinating pharmacists across the country in a recent year.
- Law or regulation differences among provinces: Localized differences regarding vaccination regulations between different areas of the country under study.
- Pharmacy programs: Proportion that have vaccination curricula available and in what proportion of programs this was a required course versus an elective course.

Data collection and analysis

Data was collected online and reported as frequency measurements expressed in percentages.

To ensure confidentiality of the information, an exclusive server was designed for the project, and the principal investigator and project managers used a personal access code (username) and password.

The online database, which was specifically designed for the study, ran on an Open Source framework available through the Internet, accessible from any device (PC, tablet, cell phone, etc.) that supports Mozilla or Chrome browsers. The administration panel was accessible only by the administrator's username and password. As the survey was anonymous the project manager, research team and data analyst could not modify the data. It could only be changed from the coordinating center.

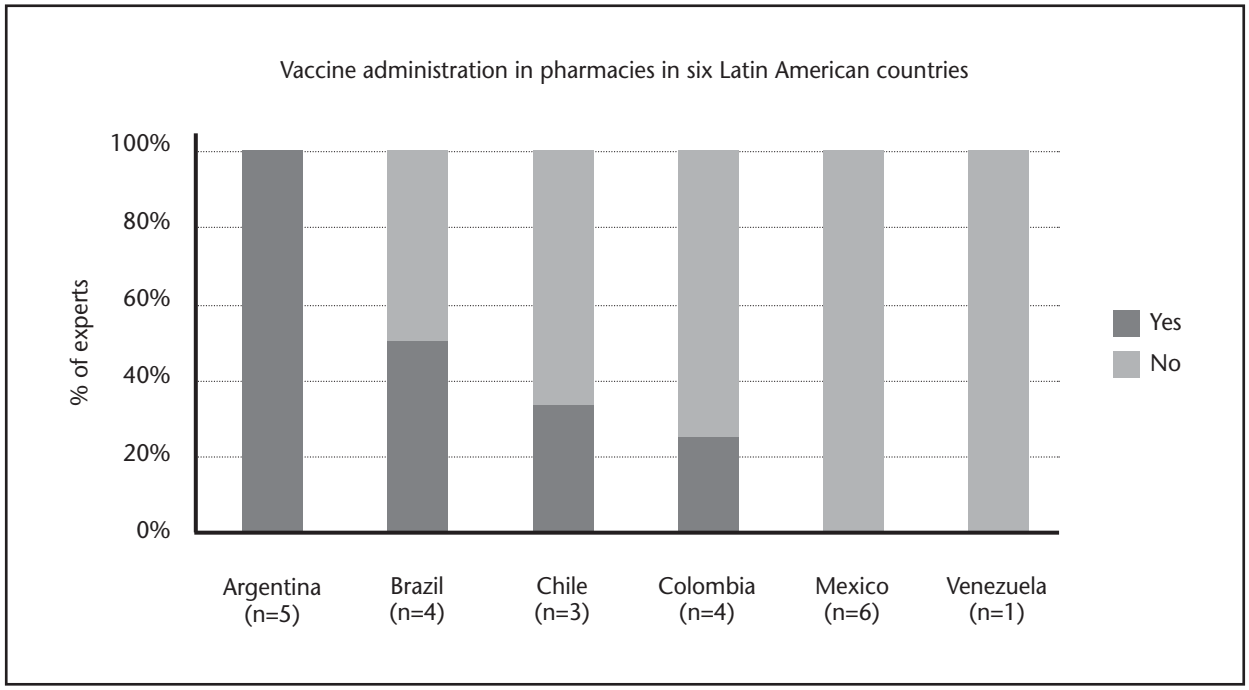
The data was exported from the platform into MS Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA), which allowed the analyses of the information gathered.

The results of the survey were uploaded to a database ad hoc through two data entries and both of them were cross-referenced to consolidate the information.

RESULTS

Twenty-three experts from the six Latin-American countries completed the survey. We reached a response rate of 74%. In four of the six countries, respondents indicated that pharmacy-based vaccination is allowed. There were discrepancies noted among the respondents surveyed in Brazil, Chile and Colombia (Figure 1).

Figure 1
Pharmacy-delivered vaccination in the Latin American countries under study



In Argentina, respondents stated that around 65% of pharmacies administer vaccines. In the countries where answers were divided, experts responded that less than 10% of pharmacies immunize. Among those who answered for Argentina, Brazil and Colombia that vaccines are given in pharmacies, 100% of their responses included pharmacists and nurses as responsible for vaccination, while in Chile only paramedics were mentioned.

Barriers for pharmacy-delivered vaccination include: lack of enabling rules and regulations (22%), pharmacists' perspective (44%), training (67%), infrastructure (33%) and others (33%) (Figure 2).

Need of a medical prescription (MP) to receive a vaccine in the pharmacy varies by country and by respondent (Figure 3).

In Argentina all available vaccines are offered in pharmacies and to all age groups. In countries where the answers regarding rule or regulation to vaccinate in pharmacies are divided, not all vaccines are offered nor are all age groups included (Figures 4 and 5).

Figure 2
Barriers identified by nine experts who responded that vaccination is allowed in their countries

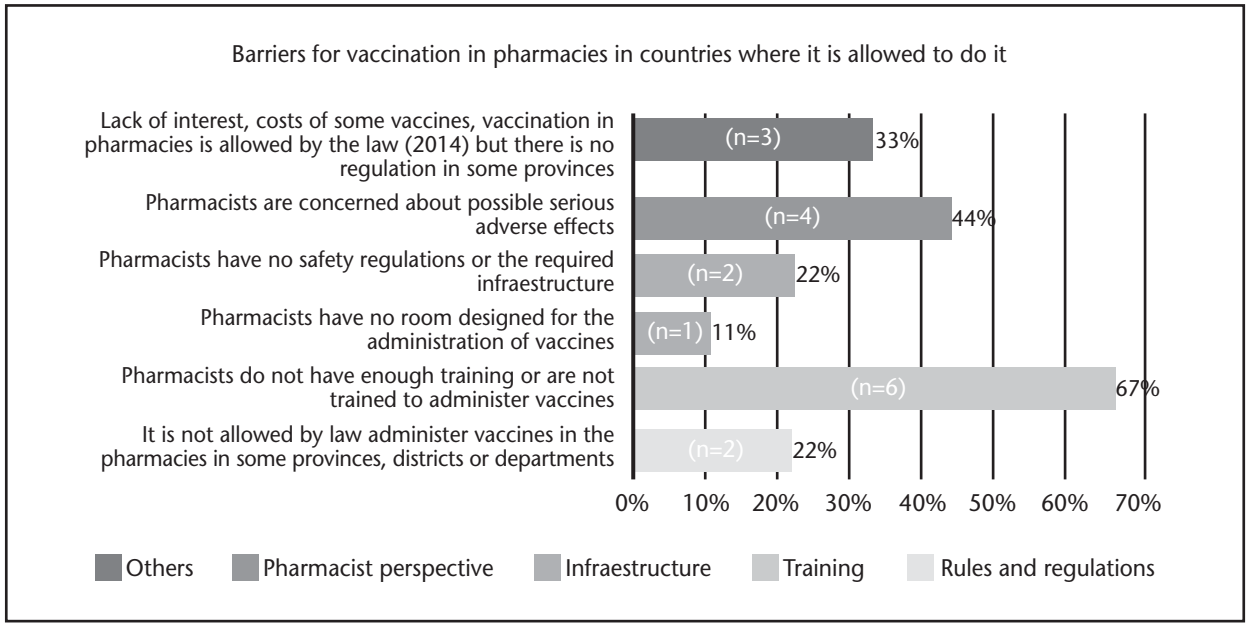


Figure 3
Medical prescription requirements exclusively based on the responses of nine experts who acknowledge that vaccination is allowed in pharmacies in their countries

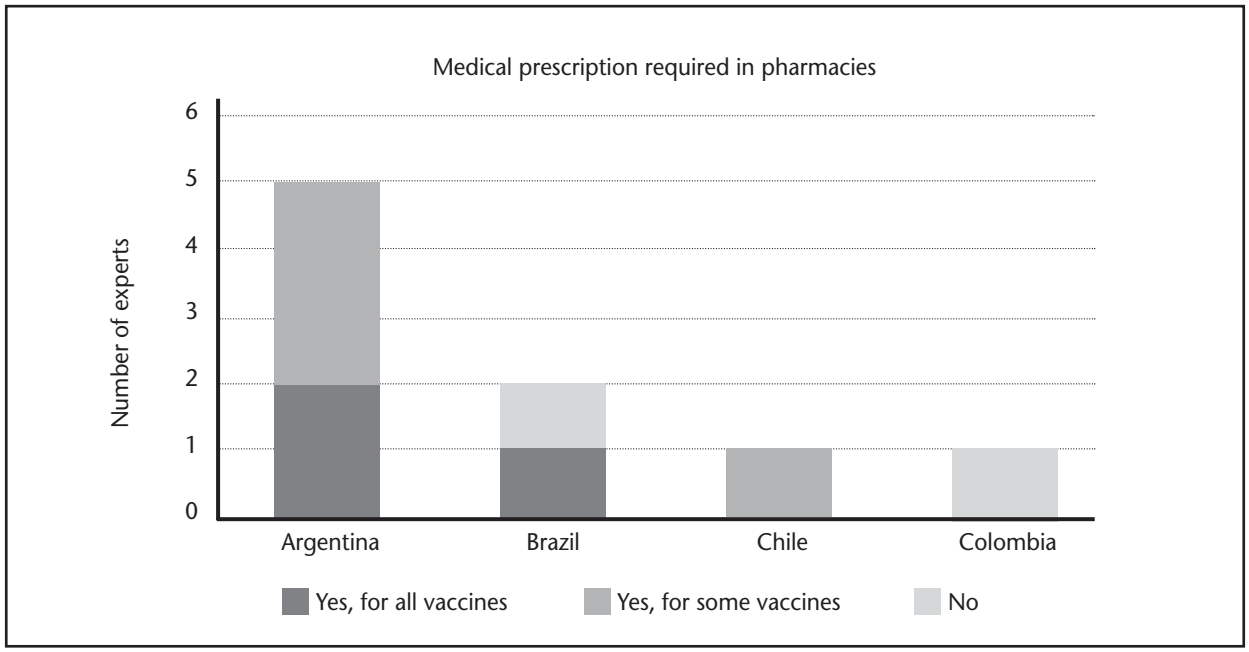


Figure 4
Target population of vaccine administrated in pharmacies according to nine local experts who responded that this practice is allowed in their country

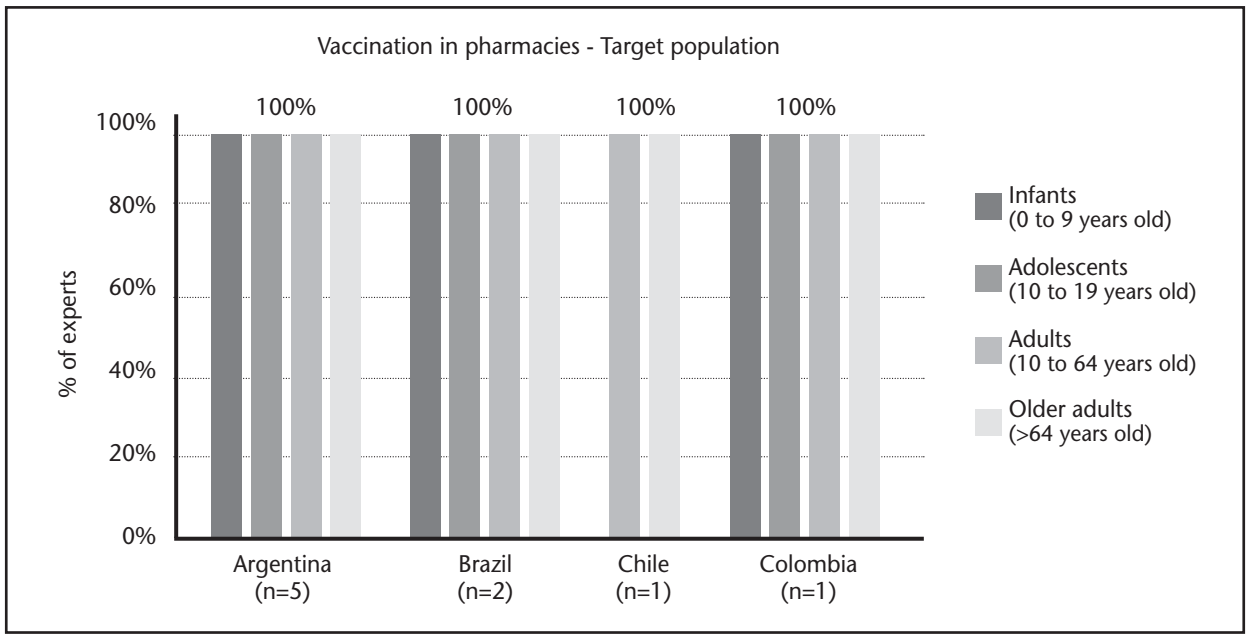
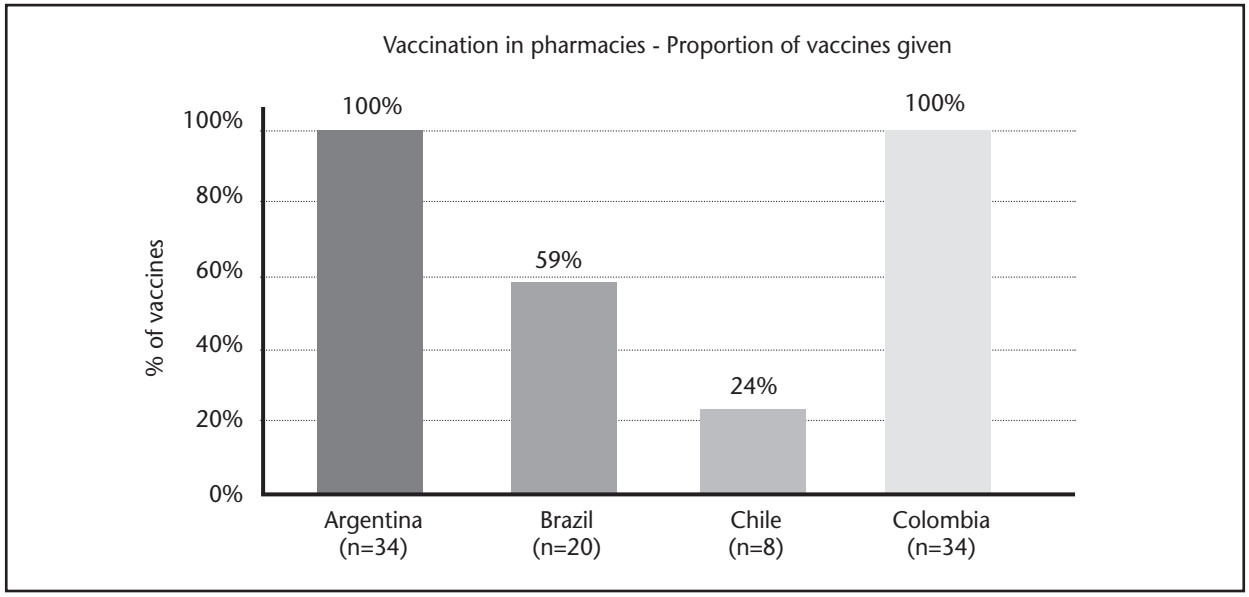


Figure 5
Proportion of vaccines available in local pharmacies based on a total of 34 vaccines*; according to the response of nine experts who acknowledge that vaccination is allowed in pharmacies in their countries



***: 34 vaccines**
1. Yellow Fever Vaccine
2. Influenza Vaccine
3. Haemophilus Influenzae type B Vaccine
4. Hepatitis A Vaccine
5. Hepatitis B Vaccine
6. Hepatitis A+B Vaccine
7. Herpes Zoster Vaccine
8. 23-Valent Pneumococcal Vaccine (PPSV23)
9. 13-Valent Pneumococcal Vaccine (PCV13)
10. Quadrivalent Conjugated Meningococcal Vaccine A/C/Y/W-135
11. Oral Polio Vaccine(Sabin)
12. Inactivated Polio Vaccine (injectable)
13. Rabies Vaccine
14. Rotavirus Vaccine
15. Tetanus Vaccine
16. Typhoid Vaccine
17. Tuberculosis Vaccines BCG
18. Varicella Vaccine
19. Argentine Hemorrhagic Fever FHA
20. Bivalent Human Papillomavirus Vaccine (Types 18 and 16)
21. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine (Types 18, 16, 11 and 6)
22. Diphtheria-Tetanus-acelular Pertussis + Haemophilus B Vaccine
23. Diphtheria-Tetanus Vaccine
24. Measles-Rubella Vaccine
25. Hepatitis B Gammaglobulin
26. Rabies Gammaglobulin
27. Tetanus Gammaglobulin
28. Pentavalent (Diphtheria, Pertussis, Tetanus + Haemophilus influenzae B + Hepatitis B)
29. Quintuple acelullar (Diphtheria-Tetanus-acelullar Pertussis + Haemophilus influenzae B + Polio (Salk)
30. Sextuple acelullar (Diphtheria-tetanus-acelullar Pertussis + Haemophilus B + Polio Salk + Hepatitis
31. Tetravalent acelullar (Diphtheria-Pertussis-Tetanus + Polio Salk)
32. DTP (Diphtheria-Tetanus-Pertussis)
33. dTpa (difteria-tetanus-acelullar pertussis)
34. MMR (Measles-Mumps-Rubella).

DISCUSSION

Results of this descriptive study show that policies and practices around pharmacy-delivered vaccination are diverse in the six Latin American countries and within each country under study, which is consistent with previous research[14,15].

Argentina and Mexico are two opposing examples where experts were consistent with their answers. In the first one, all experts agreed that vaccination is allowed in pharmacies while in the second one, all the respondents answered it is not. In Brazil, Chile, and Colombia, inconsistencies were noted among the respondents surveyed. Regarding Venezuela, the only participating expert stated immunization in pharmacies is not allowed, although the respondent indicated pharmacies as one of the places where vaccines are administered. We believe these discrepancies among experts might be the expression of unclear laws and/or regulations although it is inappropriate to come to a conclusion with the current study design.

In relation to the proportion of pharmacies that offer immunizations, in Argentina, respondents stated that around 65% of pharmacies engage in this practice while in the countries where answers were divided, experts responded that less than 10% of pharmacies immunize. This suggests that policies and regulations are not the only barriers encountered by pharmacists to vaccinate in pharmacies because in Argentina regulations seem to be clear when compared to Brasil, Chile and Colombia. According to the experts, in Chile vaccines are administered by paramedics. We found this interesting as in the rest of the countries pharmacists and nurses are the ones who have the role of vaccinators. Similarly to other studies, the most frequent barriers found for pharmacy-delivered vaccination include the lack of training on vaccination and pharmacist concerns about possible serious adverse events. Also, the difference in local rules and regulations in some countries is an obstacle to the adequate vaccine administration in pharmacies. However, pharmacists' lack of vaccine knowledge and education, regulations, immunization liability and infrastructure were the most seen in different studies[15,16].

When exploring the need of a MP to receive a vaccine in the pharmacy, the answers varied by country and by respondents. The two experts from Chile and Colombia, who answered that vaccination is allowed in pharmacies, responded that MP are required for some vaccines and that MP are not needed, respectively. On the other hand, in Argentina and Brazil answers were divided: all vaccines require MP, some vaccines need them and MP are not required. Discrepancies might emerge due to the coverage of vaccines by the National Immunization Program as well as by national campaigns, where most of the times a MP is not needed. An example for adult vaccine given by the experts that does not require MP when being part of national campaigns is the influenza vaccine.

When referring to the types of vaccines offered and the target immunized population in pharmacies, in Argentina and Colombia all available vaccines are offered and to all age groups. In Brasil vaccines are administrated to all age groups but not all vaccines. And in Chile not all age groups are included nor are all vaccines are offered.

Having a better understanding of regional and local policies and regulations is useful to identify possible roles for pharmacist, such as those proposed by Grabenstein and colleagues[17], (pharmacist as vaccine advocate, as facilitator and as immunizer), to improve vaccine promotion and disease prevention. According to our study results, pharmacy commitment and promotion about vaccines is very low in five of the six countries under study (except Argentina). There is evidence showing that pharmacy vaccination advertising and promotion facilitates pharmacy customers to get vaccinated[18,19].

Isenor and colleagues published a systematic review and meta-analysis[5] assessing the impact of pharmacists in vaccination activities. An increased in immunizations was shown, regardless of the pharmacist's role (vaccine advocate, facilitator or administrator). Although the study included non-randomized trials and there was heterogeneity among them, it suggests that pharmacists are a key piece of the puzzle to improve immunization rates. Moreover, there is promising evidence showing that immunization training as part of pharmacy curricular requirements and as certified programs to improve vaccination among specific adult populations[20].

Although in some countries laws and regulations might be clear, lack of knowledge among health professionals regarding the policies and practices of pharmacy-based vaccinations are still present which may be hindering adult immunization. The impact of including immunization training in pharmacy degree programs should be adequately assessed as well as understanding public and pharmacists' perceptions regarding acceptance of pharmacists as immunizers. Future research is needed to explore national initiatives and strategies to be implemented to overcome patient's and pharmacist's access barriers to immunization to finally increase adult vaccination rates in the region.

LIMITATIONS

Limitations of this study include the small sample size which may not necessarily be representative of the Latin America region. The availability, reliability, and accessibility of respondents' data may also vary by country. However, respondents selected by convenience sample have a health-related degree (pharmacist, physician, nurse) with a pharmaceutical practice/public health orientation and/or considered an expert on the policies and practices of pharmacy-delivered vaccinations. The inclusion of medical doctors, who are the main health professional committed to vaccinations and who patients more listen to, is one of the strengths of the study. Despite the surveys were anonymous and we were unable to identify the experts to clarify discrepancies, still many of them provided the citation of the information given.

CONCLUSIONS

Policies and practices around pharmacy-delivered vaccination in the Latin American countries under study are diverse based on the experts' responses. In Argentina and Mexico there is a clear law that regulates vaccination in pharmacies. In contrast, in Brasil, Chile and Colombia, the variability in responses highlights the existence of ambiguous understanding of the laws and regulations. In Venezuela, information was scarce due to the lack of the minimum number of participants. It is evident that pharmacies do not vaccinate in all Latin American countries.

Increased efforts should be taken to fully understand policies around vaccination in Latin America and how policies can be implemented in countries where pharmacists do not vaccinate. Future work will be developed to overcome barriers and highlight the role of pharmacists as educators, facilitators and/or administrators of vaccines.

Conflict of interest: Authors state that this is a descriptive study and does not require a signed inform consent. The survey was anonymous and research did not represent a risk to the participants.

Source of funding: This study was funded by MERCK SHARP & DOHME CORP.

BIBLIOGRAPHY

1. World Health Organization. Immunization coverage. Fact sheet. [Internet]. Updated July 2016. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/en/.
2. Skelton JB, American Pharmacists Association & Academy of Managed Care Pharmacy. Pharmacist-provided immunization compensation and recognition: white paper summarizing APhA/AMCP stakeholder meeting. J Am Pharm Assoc. 2011;51(6):704-12.
3. American Pharmacists Association. American Pharmacists Association 2014 Annual Report Advancing as one [Internet]. Disponible en: http://media.pharmacist.com/APhA/2014_APhA_Annual_Report.pdf.
4. Grabenstein JD, Guess HA, Hartzema AG, Koch GG, Konrad TR. Effect of vaccination of community pharmacists among adult prescription recipients. Med Care. 2001;39(49):340-48.
5. Isenor J, Edwards N, Alia T, Slayter K, MacDougall M, McNeil S. Impact of pharmacists as immunizers on vaccination rates: a systematic review and meta-analysis. Vaccine. 2016;34:5708-23.
6. Harris KM, Uscher-Pines L, Mattke S, Kellermann AL. A Blueprint for Improving the Promotion and Delivery of Adult Vaccination in the United States. Santa Monica [Internet]. RAND Corporation: 2012. Disponible en: http://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/technical_reports/2012/RAND_TR1169.pdf.
7. Grabenstein JD. Pharmacists as vaccine advocates: roles in community pharmacies, nursing homes, and hospitals. Vaccine. 1998;16:1705-10.
8. Grabenstein J, Stanley D. Beyond influenza: strategies for implementing other adult vaccines into practice. J Am Pharm Assoc. 2001;41(suppl 1):S32-3.
9. Hogue MD, Grabenstein JD, Foster SL, Rothholz MC. Pharmacist involvement with immunizations: a decade of professional advancement. J Am Pharm Assoc. 2003;46:168-79, quiz 179-82.
10. Fletcher A, Marra F, Kaczorowski J. Pharmacists as vaccination providers: Friend or foe? Can Pharm J (Ott). 2014;147(3):141-42.
11. Canadian Pharmacists Association. Expanding the Role of Pharmacists [Internet]. 2012. Disponible en: http://www.pharmacists.ca/cpha-ca/assets/File/education-practiceresources/Translator2012V6-3EN.pdf.
12. World Health Organization. The role of the pharmacist in the Health Care System. Preparing the Future Pharmacist: Curricular Development. Report of the third WHO Consultative Group of the Role of the Pharmacist. 27-29 August 1997 [Internet]. Vancouver, Canada: WHO; 1997. Disponible en: http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h2995e/h2995e.pdf.
13. Peretta M. Reingeniería farmacéutica: principios y protocolos de atención al paciente. 2da edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2005.
14, International Pharmaceutical Federation (FIP). An overview of current pharmacy impact on immunisation - A global report 2016 [Internet]. The Hague: International Pharmaceutical Federation; 2016. Disponible en: http://fip.org/files/fip/publications/FIP_report_on_Immunisation.pdf.
15. Sauvageau C, Dubé E, Bradet R, Mondor M, Lavoie F, Moisan J. Immunization services offered in Québec (Canada) pharmacies. Hum Vaccin Immunother. 2013;9(9):1943-9.
16. Edwards N, Gorman Corsten E, Kiberd M, Bowles S, Isenor J, Slayter K, et al. Pharmacists as immunizers: a survey of community pharmacists' willingness to administer adult immunizations. Int J Clin Pharm. 201; 37(2):292-5.
17. Grabenstein JD. Pharmacists as vaccine advocates: roles in community pharmacies, nursing homes, and hospitals. Vaccine. 1998;16(18):1705-10.
18. Grabenstein JD, Guess HA, Hartzema AG. People vaccinated by pharmacists: descriptive epidemiology. J Am Pharm Assoc. 2001;41(1):46-52.
19. Marra F, Kaczorowski J, Gastonguay L, Marra CA, Lynd LD, Kendall P. Pharmacy-based Immunization in Rural Communities Strategy (PhICS): A community cluster-randomized trial. Can Pharm J (Ott). 2014;147(1):33-44.
20. Hogue MD, Grabenstein JD, Foster SL, Rothholz MC. Pharmacist involvement with immunizations: a decade of professional advancement. J Am Pharm Assoc. 2003;46(2):168-79; quiz 179-82.

Appendix

Survey to experts pharmacists in Latin American countries

General information

Country .....

1. How many licensed pharmacists are estimated to be practicing in your country? (Select one option)

- ☐ <5.000
- ☐ ≥5.000
- ☐ Please provide a specific information and source if you have it .....

2. How many pharmacies do you estimate are in your country? (Select one option)

- ☐ <5,000
- ☐ 5,000 to 10,000
- ☐ >10,000
- ☐ Please provide specific information if you have it .....

3. How many pharmacies do you estimate in rural area[1] (<2,000 population)

- ☐ **Please provide specific number or estimation and source if you have it .....**

.....

4. Are there pharmacy chains[2] in your country? (Select one option)

- ☐ No
- ☐ Yes

Please indicate specific number if you have it .....

5. If you answered YES to previous question indicate, in your country, how many in a regional level[3] and in a national level[4]

.....

.....

6. Where are vaccines administered in your country? (You can select one or more options)

- ☐ Public Health Centers
- ☐ Public Hospitals
- ☐ Private Hospitals
- ☐ Private Health Centers
- ☐ Community Pharmacies
- ☐ Chain Pharmacies
- ☐ Other (please provide that information) .....

7. In your country, is it allowed to vaccinate in pharmacies? (Select one option)

- ☐ Yes
- ☐ No

8. Estimate the percentage of pharmacies that administer vaccines in your country. (Select one option)

- ☐ 0 - 10%
- ☐ 11 - 25%
- ☐ 26 - 50%
- ☐ 51 - 75%
- ☐ >76%

9. If you answered YES to question 7, what health care professionals are allowed to administer vaccines in the pharmacy? (You can select one or more options)

- ☐ Nurses
- ☐ Pharmacists
- ☐ Others.....

[1]Rural area: with a population of less than 2,000 inhabitants, most of whom are engaged in agriculture; area without urban characteristics (paved roads, street lighting and sewer).

[2]An individual or corporation must own five or more stores to be considered a chain. http://216.150.136.82/article.asp?siteId=273&catID=1638&pgId=5060.

[3]Regional chain: present in one region or province of the country.

[4]National chain: present in more than one region or province of the country.

Appendix
(*cont.*)

10. If you answered YES to question 7, what are the barriers for vaccination in the pharmacy in your country? (You can select one or more options)
- ☐ Pharmacy practice act does not allow pharmacists to administer vaccines
- ☐ It is not allowed by law to administer vaccines in the pharmacies in some provinces, districts or departments
- ☐ Pharmacists are not trained to administer vaccines
- ☐ Pharmacists do not have enough training
- ☐ Pharmacies have no room designed for the administration of vaccines
- ☐ Pharmacies have no safety regulations or the required infrastructure (for example, cold chain)
- ☐ Pharmacists are concerned about possible serious adverse effects
- ☐ Others……

11. What is the authority or institution that regulates/authorizes on a national level the administration of vaccines in the pharmacies? Name it/them

……
……

12. Are there any other provincial or local rules or regulations in your province or region governing the application of vaccines in the pharmacies? (Select one option)
- ☐ Yes
- ☐ No

13. If you answered YES to question 12, what is/are the authority?

……
……

14. In your country, Do patients require a prescription from a physician to receive a vaccine in a pharmacy? (Select one option)
- ☐ Yes, for all the vaccines
- ☐ Yes, for some vaccines
  (Please provide the name of those vaccines) ……
  ……
- ☐ No

<u>If pharmacists can administer vaccines in your country</u>

15. Which age groups can receive vaccines in a pharmacy in your country? (You can select one or more options)
- ☐ Infants (0 to 9 years old)
- ☐ Adolescents (10 to 19 years old)[5]
- ☐ Adults (19 to 64 years old)
- ☐ Older adults (more than 65 years old)

16. What vaccines are administered by pharmacists in your country? You can check more than one answer
1. Yellow Fever Vaccine
2. Influenza Vaccine
3. Haemophilus Influenzae type B Vaccine
4. Hepatitis A Vaccine
5. Hepatitis B Vaccine
6. Hepatitis A+B Vaccine
7. Herpes Zoster Vaccine
8. 23-Valent Pneumococcal Vaccine (PPSV23)
9. 13-Valent Pneumococcal Vaccine (PCV13)
10. Quadrivalent Conjugated Meningococcal Vaccine A/C/Y/W-135
11. Oral Polio Vaccine(Sabin)
12. Inactivated Polio Vaccine (injectable)
13. Rabies Vaccine
14. Rotavirus Vaccine
15. Tetanus Vaccine
16. Typhoid Vaccine
17. Tuberculosis Vaccines BCG
18. Varicella Vaccine
19. Argentine Hemorrhagic Fever FHA
20. Bivalent Human Papillomavirus Vaccine (Types 18 and 16)

[5]*WHO: http://www.who.int/topics/adolescent_health/es/*

Appendix
(*cont.*)

21. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine (Types 18, 16, 11 and 6)
22. Diphtheria-Tetanus-acelular Pertussis + Haemophilus B Vaccine
23. Diphtheria-Tetanus Vaccine
24. Measles-Rubella Vaccine
25. Hepatitis B Gammaglobulin
26. Rabies Gammaglobulin
27. Tetanus Gammaglobulin
28. Pentavalent (Diphtheria, Pertussis, Tetanus + Haemophilus influenzae B + Hepatitis B)
29. Quintuple acelullar (Diphtheria-Tetanus-acelullar Pertussis + Haemophilus influenzae B + Polio (Salk)
30. Sextuple acelullar (Diphtheria-tetanus-acelullar Pertussis + Haemophilus B + Polio Salk + Hepatitis
31. Tetravalent acelullar (Diphtheria-Pertussis-Tetanus + Polio Salk)
32. DTP (Diphtheria-Tetanus-Pertussis)
33. dTpa (difteria-tetanus-acelullar pertussis)
34. MMR (Measles-Mumps-Rubella)

17. What are the main sources of funding (or discounts or rebates) for vaccines in pharmacies in your country? (You can select more than one option)
- ☐ Workers Unions Health Coverage
- ☐ Prepaid Health Insurances
- ☐ Insurance for retired workers
- ☐ Out-of-pocket payments
- ☐ Others

18. In your county ¿does the vaccine administration in the pharmacy add an additional cost? (Select one option)
- ☐ Yes
  Please provide estimated amount……
- ☐ No

Commitment and promotion

19. Could you give some examples of pharmacies or pharmacy chains from your country promoting vaccinations?
……
……

20. Do pharmacies in your country advertise vaccines? (Select one option)
- ☐ No
- ☐ Yes
  - o <10%
  - o 11% - 25%
  - o 26% to 50%
  - o 51% - 75%
  - o >76%

Training

21. Is the administration of vaccines included in the pharmacy degree program of your country? (Select one option)
- ☐ Yes
- ☐ No

22. Do pharmacists have to undergo specialized training (e.g. Certification) in order to be able to administer vaccines in your country?
- ☐ No
- ☐ Yes
  Please describe……
  If you answered yes, how often do they need to re-certify?……

23. From the pharmacists practicing in your country, what percentage do you estimate received training about vaccines? (Select one option)
- ☐ 0% - 10%
- ☐ 11% - 25%
- ☐ 26% - 50%
- ☐ 51% - 5%
- ☐ >76%

Appendix
(*cont.*)

24. Where do most pharmacists receive training on vaccines in your country? (You can select more than one option)
- ☐ Pharmacist Association
- ☐ Pharmacy Confederation
- ☐ Ministry of Health of the Nation
- ☐ Ministry of Health or Provincial Health Secretariat
- ☐ Municipal Health Secretariat
- ☐ Scientific Societies
- ☐ Academic institutions (universities, colleges)
- ☐ Foundations and Non Profit Organizations
- ☐ Websites of reference
- ☐ Others (Please specify)……..

25. Where do pharmacists seek information and news about vaccines? (You can select more than one option)
- ☐ Ministry of Health of the Nation
- ☐ Ministry of Health or Provincial Health Secretariat
- ☐ Municipal Health Secretariat
- ☐ Scientific Societies
- ☐ Pharmaceutical Association
- ☐ Pharmaceutical Confederation
- ☐ Foundations and Non Profit Organizations
- ☐ Websites of reference
- ☐ Vaccine manufacturer
- ☐ Vaccine wholesaler/distributor
- ☐ Publications for pharmacists and/or Healthcare professionals
- ☐ Others

Additional information

26. In what year did a pharmacist-as-vaccinator movement start in your country? If there is a journal article describing this type of history, please give the citation

……
……

27. Describe which population settings where pharmacists vaccinate. Please summarize this answer in terms of % of all doses given summing to 100%
- % urban[6] ……..
- % suburban[7] …….
- % rural ……..

28. Of the retail pharmacies (pharmacy chains), do you know how many can administer vaccinations? (Select one option)
- ☐ Yes
- ☐ No

29. Estimate how many doses of vaccines (all vaccines combined) were given by vaccinating pharmacists across the country in a recent year

……
……

30. Are there localized differences between different areas of your country? For example, do some provinces permit pharmacists to vaccinate, but other provinces do not? Which provinces or regions permit pharmacists to vaccinate?

……
……

31. Estimate what proportion of pharmacy programs has vaccination curricula available and in what proportion of programs is this required course versus an elective course

……
……

[6]With urban characteristics (paved roads, street lighting and sewer), population of over 2,000 people whose main activity is not agriculture.
[7]Located between an urban area and a rural region, both already established.

Estudio de la Utilización, Eficacia y Seguridad de la *Solución de Burow* en el tratamiento de la flebitis

Fecha de recepción: 13/07/2017 - Fecha de aceptación: 21/09/2017

García-Quintanilla L[1,2]*, Otero-Barreiro MC[3]*, González-Barcia M[1,2], Virgós-Lamela A[3], Rodríguez-Prada M[1,2], Lamas MJ[1,2], Fernández-Ferreiro A[1,2]

1 Servicio de Farmacia. Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela (SERGAS) (España)
2 Grupo de Farmacología Clínica. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS-ISCIII) (España)
3 Servicio de Cardiología. Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela (SERGAS) (España)

**Ambos autores contribuyen por igual*

RESUMEN

Objetivos: La flebitis es una de las mayores complicaciones asociadas al uso de catéteres, para la cual no existen protocolos terapéuticos estandarizados. El objetivo de este estudio es analizar la utilización y evaluar la eficacia de la *Solución de Burow* en pacientes con flebitis.

Métodos: Estudio observacional prospectivo de nueve meses de duración en el que se describe el uso y se evalúa eficacia y seguridad de un protocolo de flebitis que utiliza fomentos con la *Solución de Burow*.

Resultados: Durante el periodo de inclusión, la *Solución de Burow* se ha utilizado en 35 pacientes con flebitis, de los cuales 12 se han excluido por falta de seguimiento diario. El grado de flebitis ha sido de grado IV en el 21% (n=5) de los pacientes, de grado III en el 52% (n=12), de grado II en el 22% (n=5) y de grado I en el 4% (n=1). El 95% de las flebitis han sido químicas, provocadas principalmente por antibióticos. El 83% (n=19) de los pacientes ha respondido a la terapia reduciéndose el grado de flebitis dos puntos, después de tres días de tratamiento y sólo un 17% (n=4) no ha respondido, necesitando aplicaciones tópicas de Feparil®. Ningún paciente ha sufrido reacciones adversas durante el tratamiento.

Conclusiones: La *Solución de Burow* es una formulación magistral que se ha utilizado principalmente en flebitis de grado III que afectan mayoritariamente a la vena cefálica y que tienen como primer desencadenante la utilización de antibióticos. El 69% de los pacientes han requerido su utilización durante tres días, observándose que en el 17% de los casos la aplicación de los fomentos no ha sido efectiva, sin embargo, estudios complementarios deben realizarse para la obtención de resultados concluyentes sobre su eficacia.

Palabras clave: ***Solución de Burow*, catéter, eficacia, formulación magistral, flebitis, uso, seguridad.**

Correspondencia:
Anxo Fernández Ferreiro
María Jesús Lamas
Xerencia Xestión Integrada de Santiago de Compostela (SERGAS)
(Servicio de Farmacia)
C/ A Choupana, s/n
15706 Santiago de Compostela
Correo electrónico: anxordes@gmail.com
Correo electrónico: maria.jesus.lamas.diaz@sergas.es

Study of the Use, Efficacy and Safety of *Burow's Solution* in the treatment of phlebitis

SUMMARY

Objective: Phlebitis is one of the major complications associated with the use of catheters, for which there are no standardized treatment protocols. The aim of this study is to analyse the use and assess the effectiveness of the *Burow Solution* in patients with phlebitis.

Methods: This is a prospective nine-month observational study describing the use and evaluating the efficacy and safety of a phlebitis protocol treatment with *Burow Solution*.

Results: During the inclusion period, the *Burow Solution* has been used in 35 patients with phlebitis, of whom 12 have been excluded for lack of daily follow-up. The degree of phlebitis has been grade IV in 21% (n=5) of patients, grade III in 52% (n=12), grade II in 22% (n=5) and grade I in 4% (n=1). 95% of phlebitis have been chemical, mainly caused by antibiotics. Eighty-three percent (n=19) of the patients responded to therapy by reducing the degree of phlebitis two points after three days of treatment and only 17% (n=4) did not respond, requiring topical dressings with Fepa-ril® cream. No patient experienced adverse effects during treatment.

Conclusions: *Burow Solution* is a pharmaceutical compounding that has been used specially in grade III phlebitis that mainly affects the cephalic vein and that have as the first trigger the use of antibiotics. 69% of the patients have required their use for three days, observing that in 17% of cases the application of the dressings has not been effective, however, complementary studies must be done to obtain conclusive results on their effectiveness.

Key Words: ***Burow Solution*, catheter, efficacy, pharmaceutical compounding, phlebitis, safety use.**

INTRODUCCIÓN

La flebitis asociada a catéteres intravenosos es a día de hoy una de las complicaciones más frecuentes en pacientes hospitalizados. La flebitis, aparece como una alteración endotelial provocada por la inserción del catéter y la consecuente respuesta inflamatoria que se produce tras la agresión. Los mediadores activados producen el aumento de la permeabilidad del vaso y la extravasación del material proteico hacia el intersticio[1], siendo los síntomas más importantes el dolor, eritema, inflamación y en casos más graves, fiebre[2].

Las causas se dividen en: mecánicas, debidas al manejo del catéter, lugar de inserción o tiempo de permanencia del mismo; infecciosas o químicas. Estas últimas, son las más frecuentes y suelen ser debidas a la osmolaridad y pH de los fluidos infundidos, a la velocidad de administración de los mismos o a las características intrínsecas que poseen ciertos fármacos como la amiodarona o antibióticos como la cloxacilina[3].

Actualmente no existe un tratamiento estandarizado para el tratamiento de las flebitis, siendo este paliativo en todos los casos. En la práctica clínica habitual, se utilizan diversos protocolos de tratamiento, entre los que se encuentran el uso de antiinflamatorios tópicos, geles de heparina y nitroglicerina o gasas frías con diversas soluciones, pero no existen estudios comparativos en donde se establezca la superioridad de eficacia de unos sobre otros[4-7]. No existen medicamentos desarrollados específicamente para el tratamiento la flebitis, por lo que su manejo se basa en la experiencia y en muchas ocasiones se recurre a formulaciones magistrales, como soluciones de acetato de aluminio, también denominada *Solución de Burow*. Esta formulación tiene como principal componente el acetato de aluminio, conocido principalmente por sus propiedades astringentes y por su capacidad de producir la precipitación de las proteínas a nivel tópico[8].

La formulación magistral es una actividad estratégica dentro de los Servicios de Farmacia, fundamentalmente porque es una herramienta para resolver problemas que se presentan en la práctica clínica diaria, tales como el desabastecimiento de medicamentos elaborados por la industria, la preparación de medicamentos para enfermedades raras o la terapia individualizada en pacientes en situaciones especiales[9]. Sin embargo, la evaluación de la eficacia de las mismas es un factor clave para su correcto uso y aplicación. Actualmente, se conoce poco sobre el uso de la *Solución de Burow* y su mecanismo de acción para el tratamiento paliativo de la flebitis y su mayor evidencia de utilización y eficacia está descrita en el tratamiento de la otitis externa[10,11].

Por ello, el objetivo del presente estudio es describir la utilización y evaluar la eficacia y seguridad de la *Solución de Burow* para el tratamiento tópico de la flebitis.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional prospectivo, en el que se analiza el uso y se evalúa la efectividad y seguridad del protocolo de flebitis basado en la utilización de fomentos de *Solución de Burow* en pacientes con flebitis ingresados en la planta de cardiología del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia. En la realización del mismo se han respetado las recomendaciones internacionales sobre investigación clínica enmarcadas dentro de la Declaración de Helsinki, habiéndose obtenido el consentimiento informado de los pacientes para la obtención y explotación de los datos obtenidos.

Inclusión de pacientes y protocolo de flebitis con *Solución de Burow*

Pacientes adultos ingresados en la planta de cardiología que desarrollaron flebitis y que requirieron tratamiento tópico con *Solución de Burow* durante el periodo comprendido entre octubre de 2016 y junio de 2017. Se han excluido del estudio a los pacientes a los que no se le ha podido realizar un seguimiento diario durante los cinco días que dura el tratamiento con los fomentos.

Datos clínicos y farmacoterapéuticos

Se han recogido datos demográficos de los pacientes (edad y sexo), localización de acceso vascular causante de la flebitis, causa de la flebitis (mecánica o química), posología de los fomentos, forma de aplicación, así como otros tratamientos tópicos concomitantes.

Se ha realizado una valoración clínica inicial del grado de flebitis y se clasifica la afectación en base a la sintomatología, usando para ello una modificación de la clasificación descrita por el INS (Infusion Nurses Society)[12] (Tabla 1). Tras la aplicación de los fomentos con la *Solución de Burow*, se reevalúa diariamente el grado de flebitis a lo largo de su tratamiento. Para la evaluación de la efectividad de los fomentos, se ha definido que la terapia no es eficaz, cuando en el día 3 de tratamiento el grado de flebitis no se ha reducido en dos puntos con respecto al inicial. La evaluación de la seguridad se ha basado en la observación de la aparición de reacciones adversas cutáneas apreciables o efectos sistémicos que se pudiesen relacionar tras la aplicación de los fomentos.

Tabla 1
Grados de flebitis según sintomatología

Grado de flebitis	Síntomatología
I	Dolor
II	Eritema
III	Inflamación
IV	Dolor, eritema, inflamación, cordón venoso palpable
V	Dolor, eritema, inflamación, cordón venoso palpable y fiebre

Elaboración de la *Solución de Burow*

La preparación de la *Solución de Burow* es una formulación magistral elaborada en el Servicio de Farmacia Hospitalaria en base a lo descrito en el Formulario Nacional[13]. Para su elaboración se requiere de la producción de la solución madre con ácido acético glacial y sulfato de aluminio mezclado con carbonato cálcico, la cual se debe agitar durante dos días. Una vez pasado este tiempo se filtra y se le añade el ácido tartárico. A partir de esta solución madre preparamos lo que se conoce como *Solución de Burow*, que consiste en la dilución con agua al 5% de la solución madre. La conservación de esta formulación es a temperatura ambiente y la estabilidad es de 6 meses para solución madre y de 3 meses para la solución diluida.

RESULTADOS

Un total de 35 pacientes con flebitis han sido tratados tópicamente con *Solución de Burow* en forma de fomentos. De estos pacientes, 12 han sido excluidos, por no tener un seguimiento diario adecuado. El 65% de los pacientes han sido hombres con una edad media de 68±13 años, siendo la edad media de las mujeres similar (69±13 años). La localización de la flebitis ha sido causada por catéter vascular en todos los casos, variando la localización de la misma; la vena cefálica ha sido la más afectada, observándose flebitis en el 56% (n=13) de los pacientes, 26% (n=6) en vena dorsal miembro superior, y el restante 17% (n=4) en otras localizaciones como la basílica.

En el 95% (n=22) de los casos, la flebitis ha tenido desencadenante químico, siendo el 46% (n=10) de las mismas causada por antibióticos como cloxacilina e imipenem, en el 36% (n=8) por furosemida y en el 18% (n=4) por otros medicamentos como el hierro intravenoso.

Estos pacientes han recibido *Solución de Burow* en forma de fomentos en la zona afectada, siendo aplicados, en todos los casos, cada 8 horas. Los fomentos han sido administrados a temperatura entre 2 y 8ºC y se han mantenido durante 20 minutos en la zona afectada.

El grado de flebitis que presentan los pacientes en el momento de requerir el primer fomento ha sido de grado IV en el 21% (n=5), de grado III en el 52% (n=12), de grado II en el 22% (n=5) y de grado I en el 4% (n=1). El 100% de los pacientes han requerido fomentos durante los dos primeros días, reduciéndose al 69% (n=16) los que lo han requerido durante tres días. Tras estos tres días de tratamiento, se evalúa la eficacia, observándose que el 17% (n=4) de los pacientes no han respondido a la terapia y han requerido cambio de tratamiento a Fepari® crema. El cuarto día de tratamiento es mantenido en el 17% de los pacientes, y solamente el 9% lo han requerido durante cinco días. Con respecto a la seguridad, ningún paciente ha sufrido reacciones adversas durante el tratamiento, no observándose reacciones cutáneas anómalas tras la aplicación de los fomentos ni reacciones sistémicas apreciables.

DISCUSIÓN

En un medio hospitalario, la mayoría de los pacientes es usuario de catéteres venosos, siendo la flebitis la principal complicación relacionada con la canalización de las vías. La flebitis, que se produce como una respuesta inflamatoria frente a la agresión provocada al canalizar la vía e infundir los diversos tratamientos endovenosos, no tiene un tratamiento claro y coexisten en la actualidad la aplicación de diversos protocolos[14-16]. En el presente estudio analizamos la utilización y evaluamos la eficacia de la *Solución de Burow*, una formulación magistral para la que existe una importante limitación de estudios sobre su utilización en flebitis[17].

El farmacéutico elaborador, debe valorar la eficacia de las formulaciones magistrales que elabora en el día a día con el fin de optimizarlas y valorar en cuál de ellas debe invertir su tiempo y esfuerzo[9]. En base a los resultados observados, la *Solución de Burow* podría definirse como una alternativa terapéutica eficaz en el tratamiento de las flebitis postinfusionales, sin embargo, deben de tenerse en cuenta una serie de parámetros que podrían influir en estas afirmaciones. Por un lado, se debe señalar que todos los pacientes han sido tratados con *Solución de Burow* en forma de fomentos fríos, pudiendo ser la propia temperatura un factor importante en la resolución del proceso inflamatorio[7].

Por otra parte, se debe señalar que durante la elaboración de la *Solución de Burow* se producen varias reacciones químicas: precipitan sulfato cálcico e hidróxido de aluminio con desprendimiento de dióxido de carbono. Este complejo proceso, no permite conocer con exactitud cuál es la concentración final de aluminio que se obtiene por lo que no se puede relacionar la eficacia con una concentración concreta de principio activo[18].

Además, hay que tener en cuenta que las tres moléculas utilizadas en su fabricación (ácido acético, sulfato de aluminio y ácido tartárico) tienen propiedades astringentes por lo que no se sabe a cuál de ellos se puede atribuir la eficacia de la formulación.

Los astringentes precipitan proteínas de la superficie celular sin afectar a la funcionalidad de las propias células, con lo que se origina una capa protectora de la mucosa y piel inflamada. A la vez se produce vasoconstricción, por tanto, disminuye la exudación inflamatoria y la secreción de las mucosas. Clásicamente los astringentes se clasifican en astringentes metálicos (plomo, aluminio y zinc) y orgánicos (taninos). Dentro de los metálicos, el más utilizado es el de aluminio y suele emplearse en la forma conocida con el nombre de solución de acetato de aluminio o *Solución de Burow*, estabilizada con ácido acético o más frecuentemente con ácido tartárico[18]. Llegado a este punto, debe indicarse que existe gran disparidad en la descripción y composición de la *Solución de Burow* en las diferentes farmacopeas y formularios consultados[13,19,20,21], lo que todavía dificulta más la estandarización de esta formulación y posibles estudios de eficacia comparativos.

Por último, se deben de tener en cuenta las limitaciones del presente estudio, pues además del limitado número de pacientes incluidos, debido a la baja utilización de la formulación, no existe un grupo control que nos permita comparar la efectividad frente a otros protocolos de tratamiento o incluso frente a placebo, con o sin aplicación de frío local. Por tanto, para llegar a resultados concluyentes, sería necesaria la realización de estudios prospectivos, aleatorizados, doble ciego en los que se tengan en cuenta los parámetros previamente expuestos. La complejidad técnica para la realización de este tipo de estudios supone un esfuerzo difícilmente asumible en el campo de la formulación magistral por varios motivos, entre ellos la falta de interés en su financiación ya que no se trata de medicamentos comercializados. Por todo ello, estudios como el presente, a pesar de sus limitaciones, son importantes para aportar luz en un campo con tantas lagunas de conocimiento como es la valoración de la eficacia de las formulaciones magistrales.

Financiación: Para la realización del presente estudio no se ha contado con financiación pública ni privada, tratándose de investigación clínica independiente.

Agradecimientos: A.F-F al Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) CM15/00188.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carballo M, Llinas M & Feijoo M. Phlebitis in peripheral catheters (I). Incidence and risk factors. Rev Enferm Barc. Spain 27,25-32(2004).
2. Arias-Fernández L, Suérez-Mier B, Martínez-Ortega M del C & Lana A. Incidence and risk factors of phlebitis associated to peripheral intravenous catheters. Enferm Clínica Engl Ed. 27,79-86(2017).
3. Sugamura M, et al. Ototoxicity of Burow solution on the guinea pig cochlea. Am J Otolaryngol. 33,595-599 (2012).
4. Vecchio C & Frisinghelli A. Topically applied heparins for the treatment of vascular disorders: a comprehensive review. Clin Drug Investig. 28,603-614(2008).
5. dos Reis PED, Silveira RC de CP, Vasques CI & de Carvalho EC. Pharmacological interventions to treat phlebitis: systematic review. J Infus Nurs Off Publ Infus Nurses Soc. 32,74-79(2009).
6. Laszlo H. Cosmetic compositions comprising a native mineral substance for the treatment of phlebectasiae and process for preparing same. Patent US5091194 A (1988).
7. Pérez Melgarejo E. Flebitis postinfusión en catéteres venosos periféricos: una actualización del arte. Horiz Enferm. 22,37-48(2011).
8. Grupo Farmacotecnia, Plan Normalizado de Trabajo para la elaboración de Agua de Burow. (2014).
9. Fernández-Ferreiro A, González-Barcia M, Otero Espinar FJ, Blanco Méndez J, Lamas MJ. Retos en la formulación magistral oftálmica. Farm Hosp. 40,1-2(2016).
10. Başal Y, et al. The Effects of Topical Burow's and Castellani's Solutions on the Middle Ear Mucosa of Rats. J Int Adv Otol. 11,253-256(2015).
11. Yamano T, Higuchi H, Nakagawa T & Morizono T. Ototoxicity of acetic acid on the guinea pig cochlea. J Otolaryngol. - Head Neck Surg. 44,(2015).
12. Infusion Nurses Society. Infusion Nurses Standard of Practice. J Intraven Nurs. 34,(2011).
13. Ministerio de Sanidad y Consumo. Formulario nacional; preparaciones oficinales y extemporáneas. (Comisión del Formulario Nacional, 2007).
14. Zheng GH, Yang L, Chen HY, Chu JF & Mei L. Aloe vera for prevention and treatment of infusion phlebitis. Cochrane Database Syst Rev. CD009162(2014).
15. C, R. T. & Mp, B. E. Treatment applied to post-perfusion phlebitis. Rev Enfermeria Barc. Spain 29,55-7,59-60 (2006).
16. Di Nisio M, Peinemann F, Porreca E & Rutjes AWS. Treatment for superficial infusion thrombophlebitis of the upper extremity. Cochrane Database Syst Rev. CD011015 (2015).
17. Gomez Sanchez MP, Parraga M & Romero Espino E. Estudio de la eficacia del agua de burow como reductor del edema y hematoma en extravasaciones durante hemodialisis. Comun Present. Al XXXVI Congr Nac. SEDEN (2011).
18. Ojeda A del P. Farmacia Galenica Especial. (Romargraf. 1969).
19. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Real Farmacopea Española. (2011).
20. British Pharmacopoeia. (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, 2016).
21. Convention U. S. P. Farmacopea de los Estados Unidos de América, USP. (United States Pharmacopeia, 2013).

Adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes VIH: todavía queda mucho por hacer

Fecha de recepción: 28/12/2016 - Fecha de aceptación: 30/11/2017

Mendoza-Aguilera M[1], Ferrando-Piqueres R[1], Álvarez Martín T[1], Pascual Marmaneu O[1], Liñana Granell C[1], Raga Jiménez C[1], Minguez Gallego C[2]
1 Servicio de Farmacia
2 Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital General Universitario de Castellón. Castellón de la Plana (España)

RESUMEN
Objetivos: El objetivo principal del estudio es conocer el grado de adhesión al tratamiento antirretroviral y los factores, tanto sociodemográficos como relacionados con el tratamiento, que pueden influir en él. Como objetivo secundario, se evalúa la concordancia entre los dos métodos de medida de la adherencia: cuestionario SMAQ (Simplified Medication Adherence Questionnaire) y registro de dispensación (RD).
Métodos: Estudio observacional descriptivo en el que se evalúa la adherencia al tratamiento en pacientes infectados por el VIH atendidos en un hospital de tercer nivel. Se mide la adherencia mediante el cuestionario validado SMAQ y el registro de las dispensaciones. Se recogen variables sociodemográficas (edad, sexo, situación familiar, estudios realizados, ocupación laboral), otros factores que pudieran dificultar la adherencia como es el número de comprimidos, tomas diarias, duración del tratamiento, y efectos adversos experimentados con el tratamiento actual.
Resultados: El estudio evalúa un total de 60 pacientes infectados por el VIH. Según el cuestionario SMAQ, el 45% de los pacientes es adherente; sin embargo, analizando el registro de dispensaciones se obtiene una adherencia del 83,3%. El 51,67% de los pacientes se han clasificado de la misma forma por el método SMAQ y el RD. No se observa relación entre los dos métodos de medida (p=0,304). No se ha observado mayor riesgo de presentar fallo virológico en no adherentes respecto a adherentes. En cuanto a la adherencia al tratamiento, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los distintos factores, tanto sociodemográficos, como los relacionados con el tratamiento y la enfermedad.
Conclusiones: Pese a que en la muestra analizada no se han encontrado diferencias entre los grupos identificados, es necesario reconocer los factores que afectan a la adherencia como una condición indispensable para mejorar la atención al paciente y obtener mejores resultados en salud. Se debe intentar poner en marcha de forma rutinaria programas de intervención sobre los pacientes, a cargo de profesionales con experiencia, que refuercen la educación sanitaria de los mismos, ayudándolos a incrementar o mantener una adherencia adecuada.

Palabras clave: **Adherencia, tratamiento antirretroviral, VIH.**

Correspondencia:
María Mendoza Aguilera
Hospital General Universitario de Castellón
Avda. Benicassim, s/n
12004 Castellón de la Plana
Correo electrónico: mendoza_maria88@hotmail.com

Adherence to antiretroviral treatment in patients infected by human inmunodeficiency virus: there is still much to do

SUMMARY

Objectives: The main objective of this study is to know the degree of adherence to antiretroviral treatment and the factors sociodemographic and related to treatment, that can influence it. As a secondary objective, the concordance between the two methods of adherence measurement is evaluated: SMAQ (Simplified Medication Adherence Questionnaire) and dispensing registration (RD) questionnaire.

Methods: A descriptive observational study assessing adherence to treatment in HIV-infected patients who receive their medication in a third-level hospital. Adherence is measured using the validated SMAQ questionnaire and the record of dispensations. Age, sex, family status, studies performed, occupation and other factors that could modify adherence such as the number of tablets, daily doses, duration of treatment, and adverse effects experienced with the current treatment were collected.

Results: The study evaluated a total of 60 patients infected with HIV. According to the SMAQ questionnaire, 45% of the patients are adherent; however, analyzing the registration of dispensations leads to an adhesion of 83.3%. 51.67% of the patients were classified in the same way by the SMAQ and RD method. No relationship was observed between the two measurement methods (p=0.304). No increased risk of virologic failure has been observed in non-adherent versus adherent patients. Regarding adherence to treatment, no statistically significant differences were found between the different sociodemographic factors, as well as those related to treatment and disease.

Conclusions: Recognizing the factors that affect adherence is an indispensable condition to improve patient care and obtain better health outcomes. We should implement patient intervention programs, by experienced professionals, to improve health education and help them to increase or maintain adequate adherence.

Key Words: **Adherence, antiretroviral treatment, HIV.**

INTRODUCCIÓN

La aparición de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) modificó la historia natural de una enfermedad letal, aumentando la supervivencia de estos pacientes hasta llegar a ser considerada una enfermedad crónica. Sin embargo, como ya es sabido, la obtención de estos beneficios requiere mantener un alto grado de adherencia al tratamiento, y así evita rresistencias, el avance de la infección y la dificultad para encontrar posteriores tratamientos eficaces.

Según las recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS[1] se define adherencia como la "capacidad del paciente de implicarse correctamente en la elección, inicio y control del TAR, que permita mantener el cumplimiento riguroso del mismo con el objetivo de conseguir una adecuada supresión de la replicación viral".

Por lo tanto, se puede decir que la adherencia incorrecta no es solamente un porcentaje determinado a partir de las dosis de medicación no tomadas. La adherencia es el resultado de un proceso complejo desarrollado a través de las distintas etapas por las que pasa el paciente: aceptación del diagnóstico, la percepción de la necesidad de realizar el tratamiento correctamente, la motivación, disposición y entrenamiento para realizarlo.

Estudios realizados hace 10 años muestran que entre un 20% y un 50% de pacientes con TAR activo presentaban una adherencia inadecuada al mismo[2]. Actualmente los recursos necesarios para tratar a cada paciente con TAR suponen un mayor coste para el sistema de salud y a pesar de ello, la disminución de adherencia al TARGA aún se mantiene con una incierta progresión en los últimos años.

Aunque los estudios realizados con los primeros TARGA aseguraban que la máxima eficacia necesitaba una adherencia superior al 95%[3], estudios más recientes sugieren que con niveles menores de cumplimiento se puede conseguir los objetivos terapéuticos con regímenes terapéuticos basados en inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos e inhibidores de proteasa potenciados, especialmente en pacientes que consiguieron viremias indetectables[4].

Se han publicado múltiples trabajos que estudian las variables predictoras de la adherencia. Sin embargo, existen muchas limitaciones que hacen difícil generalizar los resultados de los diferentes estudios: el método utilizado para medir la adherencia, los factores evaluados, la población estudiada y el diseño del estudio. Los factores estudiados pueden clasificarse en tres grandes grupos: los relacionados con el individuo, con el tratamiento y con el equipo asistencial y sistema sanitario.

Hay distintos métodos para valorar la adherencia, pero ninguno es considerado como el método ideal. En la bibliografía se recomienda la combinación de, al menos, dos métodos para compensar las carencias de cada uno de ellos por separado y de esta forma realizar una estimación lo más aproximada posible a los datos reales.

Los métodos para la valoración de la adherencia pueden clasificarse en directos e indirectos. Entre los métodos directos se encuentra la determinación de la concentración plasmática de los fármacos antirretrovirales. En cuanto a los métodos indirectos se diferencian la valoración objetiva y subjetiva del personal sanitario, los sistemas de control electrónico de apertura de los envases (tipo MEMS o EDEM), el recuento de medicación, el registro de dispensaciones y los cuestionarios.

La adherencia al tratamiento no es un objetivo en sí misma, ya que lo que se busca es la eficacia terapéutica, la cual puede ser medida por parámetros clínicos y biológicos como son la carga viral y el nivel de CD4. También se debe tener en cuenta la prevención de resistencias que, a través de diferentes estudios se va conociendo mejor en función de las diferentes combinaciones de fármacos incluso partiendo de un nivel de adherencia similar[5,6].

El objetivo principal de este estudio es conocer el grado de adhesión al TARGA de los pacientes atendidos actualmente en un hospital de tercer nivel y los factores, tanto sociodemográficos como relacionados con el tratamiento, que pueden influir en él. Además, como objetivo secundario se evalúa la concordancia entre los dos métodos de medida de la adherencia: cuestionario SMAQ y registro de dispensación.

MÉTODO

Estudio observacional descriptivo en el que se evalúa la adherencia al tratamiento en pacientes infectados por el VIH que son atendidos en un hospital de tercer nivel y acuden a por su tratamiento a la Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos durante el periodo de estudio. Previo a la inclusión el paciente recibe información sobre el estudio y firma un consentimiento informado.

Para evaluar la adherencia al tratamiento, se utiliza el cuestionario validado SMAQ (Simplified Medication Adherence Questionnaire) y el registro de las dispensaciones (RD).

De acuerdo con el cuestionario SMAQ, se clasifica a un paciente como adherente al tratamiento si responde de forma adecuada a las 4 preguntas cualitativas y si, además, la respuesta 9 es menor o igual a 2 y la respuesta 10 es menor o igual a 2 días.

Las dispensaciones quedan registradas en los programas informáticos Farmasyst® y MDIS®, lo que permite calcular el porcentaje de adherencia de los pacientes aplicando la siguiente fórmula:

> % adherencia = nº unidades galénicas totales dispensadas/nº unidades galénicas totales previstas

El RD es un método indirecto que parte de la asunción de que un paciente no puede tomar la medicación que no le es dispensada y que toma de forma adecuada aquella que se le dispensa. Con el RD se considera adherente a un paciente, cuando el porcentaje de cumplimiento es igual o superior al 90%.

Este seguimiento se completa gracias a las aplicaciones informáticas utilizadas en la práctica diaria, Farmasyst® y MDIS®, que posibilitan conocer el tratamiento instaurado, número de comprimidos, tomas al día y duración del mismo.

Se recogen variables sociodemográficas (edad, sexo, situación familiar, estudios realizados, ocupación laboral), así como otros factores que pudieran dificultar la adherencia como es el número de comprimidos, tomas diarias, duración del tratamiento, y efectos adversos experimentados con su tratamiento actual. A través de la aplicación de laboratorio, iGestlab®, se consulta la carga viral más reciente, considerando carga viral indetectable cuando esta es inferior a 50 copias/ml.

Para realizar el análisis de relación entre adherencia y factores sociodemográficos y factores relacionados con la medicación se define como adherente cuando el paciente presenta simultáneamente adherencia como tal en el cuestionario SMAQ y un RD >90%.

Para evaluar la concordancia entre las dos medidas de adherencia se calcula el estadístico kappa. Para valorar los factores asociados a la falta de adherencia, se relaciona la adherencia con las otras variables a través de la prueba chi-cuadrado. El grado de correlación se determina utilizando el coeficiente tau-b de Kendall. Se considera estadísticamente significativa cuando $p<0,05$.

El estudio ha sido aprobado por el CEIC del hospital en el que se realizó.

RESULTADOS

Un total de 60 pacientes infectados por VIH atendidos en la Unidad de Pacientes Externos aceptaron realizar el estudio de adherencia descrito. En la tabla 1 se recogen las características sociodemográficas.

Tabla 1
Características sociodemográficas

Característica	Pacientes (n)	%
Edad		
<30	1	1,67
30-39	5	8,33
40-49	30	50
>50	24	40
Sexo		
Hombre	39	65
Mujer	21	35
Estado civil		
Casado	14	23,33
Separado	7	11,67
Pareja estable	7	11,67
Soltero	28	46,67
Viudo	4	6,67
Nivel de estudios		
Ninguno	2	3,45
Educación básica	31	53,45
Formación profesional	6	10,34
Bachillerato	6	10,34
Estudios universitarios	13	22,41
Situación familiar		
Vive solo	20	33,33
Vive acompañado	40	66,67
Situación laboral		
Trabajo	22	37,29
Paro	6	10,17
Pensionista	30	50,85
Otros	1	1,69

Según el cuestionario SMAQ, el 45% de los pacientes es adherente; sin embargo, viendo el registro de dispensaciones de los últimos 8 meses, se observa una adherencia del 83,3%. El 51,67% de los pacientes se han clasificado de la misma forma por el método SMAQ y el RD (Tabla 2). El índice kappa muestra un grado de concordancia insignificante entre los dos métodos (kappa=9,37%), no observándose relación entre ambos métodos de medida (p=0,304).

El 90% de los pacientes ha presentado carga viral indetectable (<50 copias/ml) en la última analítica. No se ha observado mayor riesgo de presentar fallo virológico en no adherentes respecto a adherentes, mostrando un OR de 1 tanto en el SMAQ como en el RD. En la tabla 3 se muestra la relación entre adherencia y situación clínica.

Tabla 2
Comparación entre los métodos de medida de la adherencia: Cuestionario SMAQ y Registro de las dispensaciones (RD)

		SMAQ		Total
		ADH	No ADH	
RD	ADH	24	26	50 (83,3%)
	No ADH	3	7	10
Total		27 (45%)	33	60

SMAQ: Simplified Medication Adherence Questionnaire; RD: registro de dispensación; ADH: adherente; No ADH: no adherente.

Tabla 3
Relación entre adherencia y situación clínica de los pacientes incluidos en el estudio

		CV		
		N	CV INDET	%
SMAQ	ADH	27	24/27	88,89
	No ADH	33	30/33	90,91
RD	ADH	50	45/50	90
	No ADH	10	9/010	90

SMAQ: Simplified Medication Adherence Questionnaire; RD: registro de dispensación; ADH: adherente; No ADH: no adherente; N: número de pacientes; CV: carga viral; CV INDET: carga viral indetectable.

En general, las características sociodemográficas no son buenas predictoras del nivel de adherencia de un individuo. Sin embargo, algunos estudios, como los que se comentaran a lo largo de este artículo, han relacionado la adherencia con la edad, el sexo, la raza, el nivel cultural y la situación económica. Tanto en la tabla 4 como en la figura 1 se muestran la relación entre la adherencia y los distintos factores sociodemográficos de los pacientes: edad, sexo, estado civil, nivel de estudios, si vive solo o acompañado y su estado laboral.

En este análisis se observa que hay mayor porcentaje de adherentes en la edad comprendida entre 40-49 años (50%) y mayor proporción de no adherentes en pacientes menores a 39 años (8,33%) y sexo femenino (44,44%).

Analizando el soporte familiar, se encuentra un mayor porcentaje de no adherentes en pacientes viudos, separados y con pareja estables, y más adherentes en los casados. Además, hay un mayor número de no adherentes entre los pacientes que viven solos.

Aunque no se observa una diferencia significativa, sí es posible decir que hay mayor proporción de no adherentes en aquellos que trabajan y una menor proporción en pensionistas.

En la tabla 5 y en la figura 2 se muestra la adherencia en función de las distintas variables del tratamiento (número de comprimidos al día, tomas al día, reacciones adversas causadas por el tratamiento VIH y años de tratamiento).

DISCUSIÓN

El estudio de los factores relacionados con la adherencia ha sido y sigue siendo un tema de gran importancia. A pesar de ello, como ya se ha comentado anteriormente, es difícil generalizar los resultados de los diferentes estudios y encontrar un método idóneo para ello. En este caso, al comparar los resultados obtenidos mediante el cuestionario SMAQ y los obtenidos mediante el registro de dispensaciones, se corrobora la gran discordancia entre ambos, 45% y 83,3% de adherencia respectivamente.

La adherencia está relacionada tanto con factores sociodemográficos como factores relacionados con el tratamiento, obteniéndose en este estudio mayor adherencia en pacientes de entre 40-50 años, varones, con mayor soporte familiar y con bajo nivel de estudios. También se observa mayor adherencia en pacientes con tratamientos de una sola toma diaria y en tratamiento de más de 10 años de duración.

La falta de concordancia encontrada entre el cuestionario SMAQ y el RD (Tabla 2), está descrita en diversos estudios. Arrondo *et al.*[6] obtuvieron un factor kappa de 0,8 comparando el cuestionario SMAQ con el RD. Martin *et al.*[7] encontraron un bajo grado de acuerdo entre el cuestionario ACTG (AIDS Clinical Trial Groups) y el RD. Por otra parte, Ventura *et al.*[8] tampoco observaron ninguna concordancia entre la escala ESPA (Escala para detectar problemas de adherencia) y los cuestionarios referidos.

El cuestionario SMAQ tiene un carácter muy restrictivo, considerando no adherentes incluso a pacientes que olvidan alguna dosis puntualmente. Este puede ser el motivo por el cual se obtiene un menor porcentaje de pacientes adherentes respecto al registro de dispensaciones.

Por otro lado, las principales limitaciones del RD son que la dispensación de la medicación no es sinónimo de cumplimiento correcto, y, por otra parte, que la movilidad de los pacientes y el compartir medicación con sus allegados puede inducir sesgos en la valoración. La tendencia a acumular medicación aunque no se precise, produce una importante sobreestimación de la adherencia con este sistema de medición.

Tabla 4
Relación entre adherencia y factores sociodemográficos

		N	%	ADH (N)	ADH (%)	No ADH (N)	No ADH (%)	X^2 (p)	tau-b de Kendall (p)
Edad	<30	1	1,67	0	0,00	1	2,78	0,548	- 0,165 (0,869)
	30-39	5	8,33	1	4,17	4	11,11		
	40-49	30	50,00	14	58,33	16	44,44		
	>50	24	40,00	9	37,50	15	41,67		
Sexo	Hombre	40	66,67	16	66,67	23	63,89	0,825	0,222 (0,824)
	Mujer	20	33,33	8	33,33	16	44,44		
Estado civil	Casado	14	23,33	6	25,00	8	22,22	0,797	0,409 (0,682)
	P. estable	7	11,67	2	8,33	5	13,89		
	Separado	7	11,67	4	16,67	3	8,33		
	Soltero	28	46,67	11	45,83	17	47,22		
	Viudo	4	6,67	1	4,17	3	8,33		
Nivel de estudios	Sin estudios	2	3,33	1	4,17	1	2,94	0,739	0,747 (0,455)
	Básica	31	53,45	14	58,33	17	50,00		
	F. profesional	6	10,34	3	12,50	3	8,82		
	Bachiller	6	10,34	1	4,17	5	14,71		
	Universidad	13	22,41	5	20,83	8	23,53		
Vive solo	No	40	66,67	18	75,00	22	61,11	0,264	1,15 (0,2481)
	Sí	20	33,33	6	25,00	14	38,89		
Ocupación	Trabajo	22	36,67	7	29,17	15	42,86	0,431	- 0,974 (0,330)
	Pensionista	30	50,00	14	58,33	16	45,71		
	Paro	6	10,00	2	8,33	4	11,43		
	Otros	1	1,67	1	4,17	0	0,00		

ADH: adherente; No ADH: no adherente; N: número de pacientes.

La falta de relación entre la adherencia y la situación clínica del paciente no se relaciona con lo encontrado en la bibliografía. En gran cantidad de estudios se ha demostrado la relación entre la adherencia al tratamiento antirretroviral y la supresión virológica, como es el caso de Alexander *et al.*[9], en el que se demuestra que a mayor adherencia menor porcentaje de pacientes con carga viral detectable, siendo el 100% de adherencia el único punto de corte predictor de carga viral indetectable. Paterson *et al.*[10] encontraron que pacientes con una adherencia igual o superior al 95% obtuvieron mejor resultado virológico que aquellos pacientes con menor adherencia.

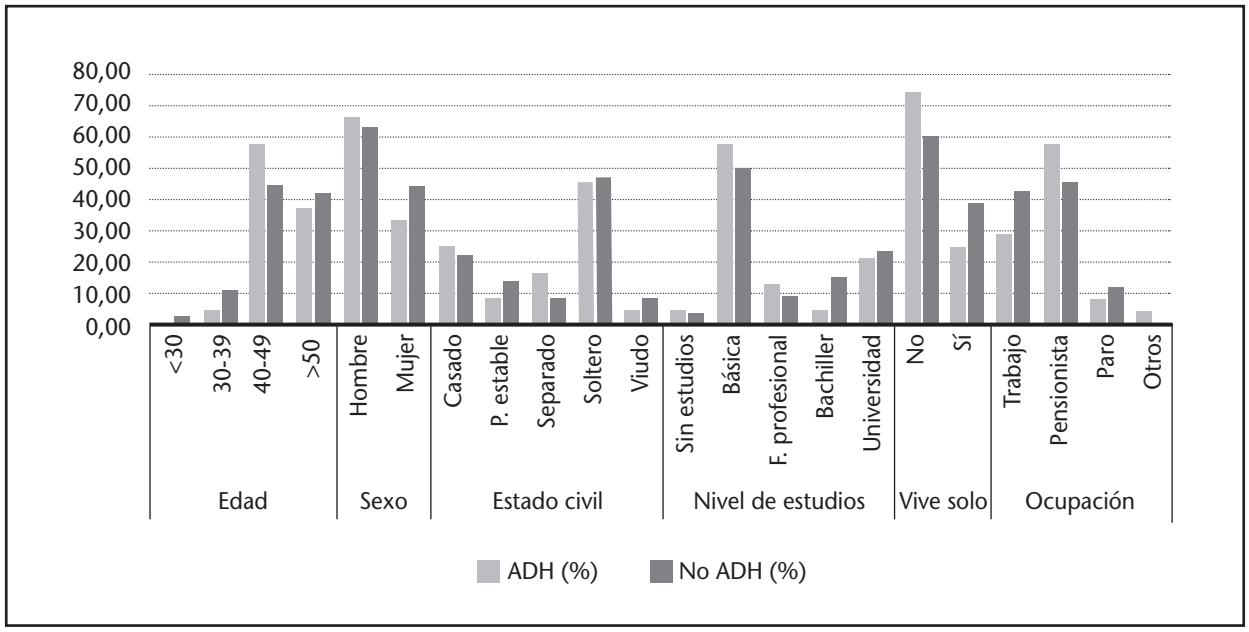
La baja relación entre falta de adherencia y carga viral en el presente trabajo, puede ser debida a olvidos puntuales de alguna dosis sin repercusión clínica.

En cuanto a la edad, por múltiples estudios se sabe que está relacionada en cierta forma con la adherencia. Un ejemplo claro es el estudio Arpas[11], en el que la única variable asociada con la probabilidad de ser adherente fue la edad (OR=1,02; IC 95% 0,99-1,05).

No obstante no hay un criterio único, ya que los resultados obtenidos en los estudios suelen diferir entre ellos, aunque sí se han encontrado autores que han obtenido resultados similares a estos. Gordillo *et al.*[12] concluyeron que la adherencia al tratamiento antirretroviral fue mejor en sujetos entre 32-35 años (OR 2,31; IC 95% 1,21-4,40), siendo los más jóvenes los que mostraban un menor cumplimiento terapéutico. Wilson *et al.*[13], en un análisis multivariante mostraron que los pacientes más jóvenes tenían mayor tendencia a ser no adherentes (OR 1,69).

Además, el sexo femenino también es menos adherente. Dicho dato se repite en el artículo de Arrondo *et al.*[6] entre otros estudios publicados. En una revisión sistemática de Puigventós *et al.*[14] en la que se analizan 30 es-

Figura 1
Relación entre adherencia y factores sociodemográficos



ADH: adherente; No ADH: no adherente.

tudios concluyen que las mujeres son menos adherentes que los varones. Este hecho se ha relacionado con una mayor presencia de efectos adversos y una mayor prevalencia de depresión, como muestra Riera *et al.*[15]. Otros factores que pueden condicionar estos resultados son la prostitución y tener hijos a su cargo.

Disponer de domicilio fijo y soporte social o familiar y una buena calidad de vida relacionada con la salud se ha asociado con una mejor adherencia[12,16].

Los resultados de los estudios que analizan los factores socioeconómicos y educativos ponen de manifiesto su importancia. Así, las publicaciones de Arnsten *et al.*[17], de Bargsberg *et al.*[18] y de Abriola *et al.*[19], que incluyen a pacientes con marginación social, muestra algunas de las tasas de adherencia más bajas, 38-53%. También se observa una peor cumplimentación en pacientes con menos ingresos y sin vivienda.

Según el estudio de O'Connor *et al.*[20], el 57% de los adherentes tenían estudios universitarios (OR 1,21; IC 1,08-1,36), siendo esta diferencia significativa respecto al resto de grupos.

En el estudio Arpas[11], también se obtuvo una menor adherencia en aquellos pacientes sin estudios (OR 2,11).

Sin embargo, Arrondo *et al.*[6] no encontraron ninguna diferencia significativa en la adherencia de los pacientes de los diferentes grupos en función del nivel de estudios. Si cabe destacar que obtuvieron un menor porcentaje de adherencia en aquellos pacientes con estudios superiores respecto a los que tenían estudios medios y elementales, al igual que ocurre en el presente trabajo.

Tal y como cabía esperar, la proporción de adherentes según las tomas diarias es mayor en pacientes con una sola toma, aunque la diferencia no sea estadísticamente significativa.

Numerosos estudios han demostrado que a mayor complejidad del tratamiento, menor es la adherencia[10,12].

Queda claro que la aparición de nuevos fármacos con menos tomas al día o menor número de unidades ayudan a la adherencia. Otra estrategia de los tratamientos es la coformulación de varios principios activos en una sola forma farmacéutica. En un estudio retrospectivo de 75 pacientes[20] que iniciaron terapia de simplificación con la coformulación (lamivudina+zidovudina+aciclovir) se observó una mejora significativa de la adherencia media, con buenos resultados clínicos. En otro estudio en el que se comparan los resultados de adherencia de dos grupos de pacientes, unos en terapia coformulada y otros en terapia con dosis única diaria (qd), se encontró mejor adherencia en aquellos en terapia qd a las 48 semanas de tratamiento[21].

Arrondo *et al.*[6] publicaron en su estudio que los pacientes asocian como uno de los principales factores de no adherencia "el elevado número de comprimidos por toma" y "tener que tomar varias tomas al día".

En los últimos años es probable que se haya alcanzado el máximo de la sencillez en cuanto a los esquemas posológicos. En pacientes no tratados se dispone de tratamientos coformulados que permiten pautas con 2-3 comprimidos diarios e incluso un solo comprimido en 1 o 2 tomas sin restricciones dietéticas. Sin embargo, en la mayoría de trabajos no se han encontrado diferencias significativas en la adherencia entre la administración de fármacos en 1 o 2 tomas al día, ni en pacientes con infección VIH ni con otras patologías crónicas[22].

El estadio de la enfermedad y la adherencia no están directamente relacionados, ya que habitualmente suele ser un proceso cíclico con el tiempo. El paciente que inicia tratamiento lo hace convencido de su utilidad, y al cabo del tiempo empieza a cansarse y disminuye su adherencia, volviendo a aumentar cuando sufre una infección oportunista o un empeoramiento en sus datos analíticos.

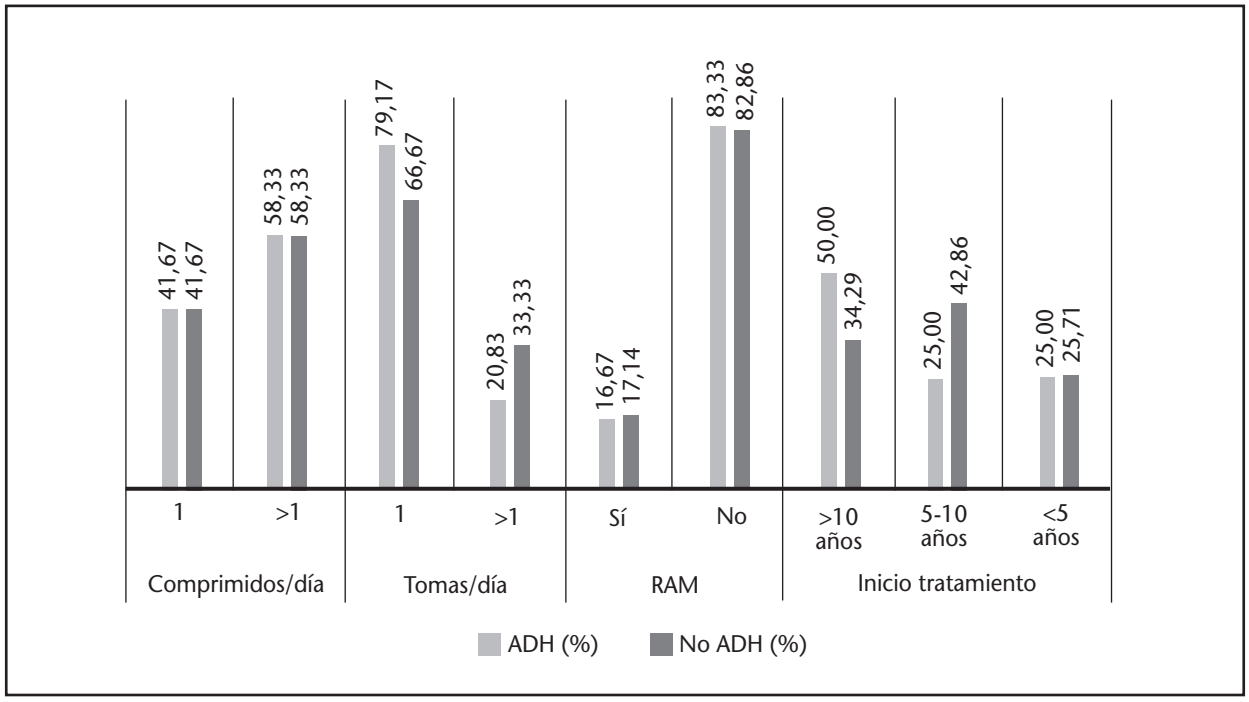
No se ha establecido ninguna relación entre la presencia de efectos adversos y la adherencia. No obstante, en la literatura se refleja que la relación de reacciones adversas con adherencia se ha establecido en varios estudios. En un

Tabla 5
Relación entre adherencia y tratamiento farmacológico

		N	ADH	ADH (%)	No ADH	No ADH (%)	X^2 (p)	tau-b de Kendall (p)
Comprimidos/día	1	25	10	41,67	15	41,67	0,357	0,924 (0,356)
	>1	35	14	58,33	21	58,33		
Tomas/día	1	43	19	79,17	24	66,67	0,293	1,093 (0,275)
	>1	17	5	20,83	12	33,33		
RAM	Sí	10	4	16,67	6	17,14	0,962	- 0,048 (0,962)
	No	49	20	83,33	29	82,86		
Inicio tratamiento	>10 años	24	12	50,00	12	34,29	0,343	0,861 (0,389)
	5-10 años	21	6	25,00	15	42,86		
	<5 años	15	6	25,00	9	25,71		

ADH: adherente; No ADH: no adherencte; N: número de pacientes; RAM: reacciones adversas.

Figura 2
Relación entre adherencia y tratamiento



ADH: adherentes; No ADH: no adherentes; RAM: reacciones adversas medicamentosas.

estudio transversal de Jonson *et al.*[23], se refiere más efectos adversos en aquellos pacientes con una adherencia inferior al 90%. Dentro de los distintos tipos de antirretrovirales, son los IP con los que mayor número y severidad de efectos adversos se encuentran. Es importante por tanto informar al paciente de las reacciones adversas esperadas y prevenirlos en la medida de lo posible.

En el estudio APROCO[24] los pacientes que presentaron más síntomas al inicio del tratamiento, refirieron posteriormente una menor adherencia.

El Servicio de Farmacia puede actuar sobre los pacientes y desarrollar todas las actividades englobadas dentro del campo de la Atención Farmacéutica, mediante un óptimo seguimiento farmacoterapéutico, práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos mediante la detección, prevención y resolución de problemas relacionados con la medicación (PRM), de forma continuada, sistemática y documentada, en colaboración con el propio paciente y con el resto de profesionales sanitarios.

La cantidad de cada medicamento que se dispense debe adaptarse a las características del paciente en cuanto se refiere a adherencia; así, en pacientes con baja adherencia, la cantidad de medicación dispensada debe ser menor para facilitar el apoyo a la misma o evitar el derroche de medicación en estos pacientes que probablemente no será aprovechada. Al inicio de la terapia, este periodo no debería superar los 15-30 días, ya que se necesita una supervisión más estrecha. En función de la adherencia del paciente o de los problemas de cumplimiento que refiera, conjuntamente con su evolución clínica, los periodos de dispensación pueden hacerse coincidir con las visitas de control clínico para evitar desplazamientos innecesarios.

El registro de la dispensación por el Servicio de Farmacia debe realizarse a través de sistemas informáticos que faciliten la posterior explotación de los datos, permitiendo elaborar informes indirectos de adherencia a través del análisis de la medicación dispensada.

CONCLUSIONES

Medir la adherencia sigue siendo un trabajo difícil y los métodos utilizados para su medida aún están por perfeccionar.

El estudio desarrollado no ha permitido encontrar diferencias estadísticamente significativas, seguramente por la reducida población considerada. Sin embargo sí ha puesto de manifiesto que la adherencia al tratamiento varía tanto en función de factores sociodemográficos como factores relacionados con el tratamiento y la enfermedad.

Reconocer estos factores es una condición indispensable para mejorar la atención al paciente y obtener una adherencia óptima y mejores resultados en salud.

Se deben poner en marcha de forma rutinaria programas de intervención sobre los pacientes, a cargo de profesionales con experiencia, que refuercen la educación sanitaria de los pacientes ayudándolos a incrementar o mantener una adherencia adecuada.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. Disponible en: www.gesida.seimc.org.
2. Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer, et al. Assessing self-reported adherence to HIV therapy by questionnaire: The SERAD (self-reported adherence) study. Aids Research and human retroviruses 2007;23(10):1166-75.
3. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. Ann Intern Med. 2000;133(1):21-30.
4. Gulick RM. Adherence to antiretroviral therapy: how much is enough? Clin Infect Dis. 2006;43(7):942-4.
5. Bonolo PF, Cesar CC, Acurcio FA, Ceccato MG, et al. Non-adherence among patients initiating antiretroviral therapy: a challenge for health professionals in Brazil. AIDS 2005;19(s4):S5-S13.
6. Arrondo A, Sainz ML, Andrés EM, et al. Factores relacionados con la adherencia en pacientes infectados por el virus de la inmunodefi ciencia humana. Farm Hosp. 2009;33(1):4-11.
7. Martín V, Ortega L, Pérez MR, Mostaza JL, Ortiz de Urbina JJ, et al. Factores predictores de no adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2002;20:491-7.
8. Ventura JM, Mínguez C, Fernández EM, Alós M, Andrés J. Escala simplificada para detectar problemas de adherencia (ESPA) al tratamiento antirretroviral. Farm Hosp. 2006;30:171-6.
9. Pasternak AO, de Bruin M, Bakker M, et al. High Current CD4+ T Cell Count Predicts Suboptimal Adherence to Antiretroviral Therapy. PlosOne 10(10): e0140791. doi:10.1371/journal.pone.0140791.
10. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. Ann Intern Med. 2000;133:21-30. PMID: 10877736.
11. Ventura JM, Martin MT, Morillo R, et al. Adherencia, satisfacción y calidad de vida relacionada con la salud en pacientes infectados por el VIH con tratamiento antirretroviral en España. Estudio ARPAS. Farm Hosp. 2014;38(4):291-299.
12. Gordillo V, del Amo J, Soriano V, González-Lahoz J. Sociodemographic and psychologic variables influencing adherence to antiretroviral therapy. AIDS. 1999;13 (13):1763-9.
13. Wilson TE, Barron Y, Cohen M, Richardson J, et al. Adherence to antiretroviral therapy and its association with sexual behaviour in a national sample of women with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis. 2002;34 (4):529-34.
14. Puigventós F, Riera M, Delibes C, Peñaranda M, et al. Estudios de adherencia a los fármacos antirretrovirales. Una revisión sistemática. Med Clin (Barc). 2002;119:130-7.
15. Riera M, De la Fuente L, Castanyer B, et al. Adherencia a los fármacos antirretrovirales medida por la concentración de fármacos y el recuento de comprimidos. Variables relacionadas con una mala adherencia. Med Clin (Barc). 2002;119:286-92.
16. Ruiz Perez I, Iry de Labry Lima A, Lopez Ruz MA, et al. Clinical status, adherence to HAART and quality of life in HIV-infected patients receiving antiretroviral treatment. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005;23(10):581-5.
17. Arnsten J, Demas P, Gourevitch M. Adherence and viral load in HIV. Infected drug users: comparison of self-report and medication event monitors (MEMS). Actas de la 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2000; comunicación 69, p. 88.
18. Bangsberg DR, Hecht FM, Charlebois ED, Zolopa AR, et al. Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population. AIDS 2000;14:357-66.
19. Abriola K, McNabb JC, Ross J. Adherence to HAART by MEMS predicts virologic outcome in minority/IDVU clinic population. XIII International AIDS [TuOrB416] 2000.
20. O'Connor JM, Gardner EM, Mannheimer SB, et al. Factors associated with adherence amongst 5295 people receiving antiretroviral therapy as part of an international trial. JID 2013: 208 (July).
21. Ibarra O, Martínez MJ, Illaro A, Lertxundi U, Iglesias A, Santos A. Simplificación con lamivudina, zidovudina y abacavir; repercusión sobre la adherencia, resultados clínicos e impacto económico. Farm Hosp. 2004,28, sup.1:27-33
22. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin Ther. 2001;23(8):1296-310.
23. Johnson M, Charlebois E, Morin S, Catz S, Goldstein R, Remien R, et al. Perceived adverse effects of antiretroviral therapy. J Pain Symptom Manage. 2005 Feb; 29(2):193-205.
24. Duran S, Spire B, Raffi F, Walter V, Bouhour D, Journout V, et al. Self-reported symptoms after initiation of a protease inhibitor in HIV-infected patients and their impacton adherence to HAART. HIV Clin Trials. 2001;2(1):38-45.

FUTURE.
FORWARD.

Opsumit▼
macitentan

Una nueva realidad en el tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP)

AYÚDELE A LLEGAR A SU PRÓXIMA META

ACTELION

HAP.
Lideramos
el futuro

(▼) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.
Ficha Técnica en el dorso.

OPS23MAY15

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO. ▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección de Reacciones adversas, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** Opsumit 10 mg comprimidos recubiertos con película. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de macitentan. Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido recubierto con película contiene aproximadamente 37 mg de lactosa (en forma de monohidrato) y aproximadamente 0,06 mg de lecitina (soja) (E322). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido recubierto con película (comprimido). Comprimidos recubiertos con película de color blanco a blanquecino, redondos, biconvexos y de 5,5 mm con el grabado "10" en una cara. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas Opsumit**, en monoterapia o en combinación, está indicado para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes adultos clasificados como clase funcional (CF) II a III de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se ha demostrado su eficacia en una población con HAP, incluidos HAP idiopática o heredable, HAP asociada a trastornos del tejido conjuntivo e HAP asociada a cardiopatía congénita corregida simple. **Posología y forma de administración.** El tratamiento debe ser iniciado y supervisado únicamente por un médico con experiencia en el tratamiento de la HAP. Posología: Opsumit se debe tomar por vía oral en una dosis de 10 mg una vez al día, con o sin alimentos. Los comprimidos recubiertos con película no se deben romper y se deben tragar enteros, con agua. Opsumit se debe tomar cada día sobre la misma hora. Si el paciente olvida una dosis de Opsumit, deberá tomársela lo antes posible y tomar la siguiente dosis a la hora habitual. El paciente debe ser advertido de que no podrá tomar una dosis doble si se olvida de tomar una. Pacientes de edad avanzada: No se requieren ajustes de la dosis en pacientes mayores de 65 años. Existe una experiencia clínica limitada en pacientes mayores de 75 años. Por tanto, Opsumit se debe utilizar con precaución en esta población (ver sección de Advertencias y precauciones especiales de empleo). Pacientes con insuficiencia hepática. Según los datos de farmacocinética, no se precisan ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa (ver sección de Advertencias y precauciones especiales de empleo). Sin embargo, no existe experiencia clínica con el uso de macitentan en pacientes con HAP e insuficiencia hepática moderada o severa. Opsumit no se debe iniciar en pacientes con insuficiencia hepática severa, o elevación clínicamente significativa de las aminotransferasas hepáticas (3 veces por encima del Límite Superior de Normalidad ($>3\times$ LSN); (ver secciones de Contraindicaciones y advertencias y precauciones especiales de empleo). Pacientes con insuficiencia renal: Según los datos de farmacocinética, no se precisa ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No existe experiencia clínica con el uso de macitentan en pacientes con HAP e insuficiencia renal severa. No se recomienda el uso de Opsumit en pacientes sometidos a diálisis (ver sección de Advertencias y precauciones especiales de empleo). Población pediátrica: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de macitentan en niños. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección de excipientes. Embarazo (ver sección de Fertilidad, embarazo y lactancia). Mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos fiables (ver secciones de Advertencias y precauciones especiales de empleo y Fertilidad, embarazo y lactancia).Lactancia (ver sección de Fertilidad, embarazo y lactancia). Pacientes con insuficiencia hepática severa (con o sin cirrosis) (ver sección de Posología y forma de administración). Valores de aminotransferasas hepáticas (aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT) $>3\times$ LSN) (ver secciones de Posología y forma de administración y Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** No se ha establecido el balance beneficio/riesgo de macitentan en pacientes con hipertensión arterial pulmonar en clase funcional I de la OMS. Función hepática: Las elevaciones en las aminotransferasas hepáticas (AST, ALT) se han asociado a HAP y a los antagonistas de los receptores de la endotelina (AREs). No se debe iniciar tratamiento con Opsumit en pacientes con insuficiencia hepática severa o niveles elevados de aminotransferasas ($>3\times$ LSN) (ver secciones de Posología y forma de administración y Contraindicaciones), y no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Se debe realizar una determinación de los niveles de enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento con Opsumit. Se debe monitorizar los signos de lesión hepática de los pacientes y se recomienda controlar mensualmente la ALT y la AST. En caso de que se produzcan elevaciones clínicamente relevantes e inexplicables de aminotransferasas, o si las elevaciones se acompañan de un aumento en la bilirrubina $>2\times$ LSN, o de síntomas clínicos de daño hepático (p. ej., ictericia), se debe suspender el tratamiento con Opsumit. Podrá considerarse la reanudación del tratamiento con Opsumit una vez los niveles de enzimas hepáticas hayan retornado al intervalo normal en pacientes que no han experimentado síntomas clínicos de daño hepático. Se recomienda el asesoramiento de un hepatólogo. Concentración de hemoglobina: Como sucede con otros AREs, el tratamiento con macitentan se ha asociado a una reducción en la concentración de hemoglobina (ver sección de Reacciones adversas). En estudios controlados con placebo, las reducciones relacionadas con macitentan en la concentración de hemoglobina no fueron progresivas, se estabilizaron después de las primeras 4–12 semanas de tratamiento y permanecieron estables durante el tratamiento crónico. Se han notificado casos de anemia que precisaron transfusiones de sangre con macitentan y otros AREs. No se recomienda el inicio de Opsumit en pacientes con anemia severa. Se recomienda medir las concentraciones de hemoglobina antes del inicio del tratamiento y repetir las determinaciones durante el tratamiento según esté clínicamente indicado. Enfermedad veno-oclusiva pulmonar: Se han notificado casos de edema pulmonar con vasodilatadores (principalmente prostaciclinas) cuando se han utilizado en pacientes con enfermedad veno-oclusiva pulmonar. En consecuencia, si se producen signos de edema pulmonar con la administración de macitentan en pacientes con HAP, se debe considerar la posibilidad de que exista una enfermedad veno-oclusiva pulmonar. Uso en mujeres en edad fértil: El tratamiento con Opsumit sólo se debe iniciar en mujeres en edad fértil cuando se ha descartado el embarazo, se les ha aconsejado adecuadamente sobre métodos anticonceptivos y se utilice un método anticonceptivo fiable (ver secciones de Contraindicaciones y Fertilidad, embarazo y lactancia). Las mujeres no se deben quedar embarazadas hasta después de 1 mes de suspender el tratamiento con Opsumit. Se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con Opsumit para facilitar la detección precoz del embarazo. Uso concomitante con inductores potentes del CYP3A4: En presencia de inductores potentes del CYP3A4 puede producirse una reducción de la eficacia de macitentan. Se debe evitar la combinación de macitentan con inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina y fenitoína) (ver sección de Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4: Se debe tener precaución cuando macitentan se administra de forma concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., itraconazol, ketoconazol, voriconazol, daritromicina, telitromicina, nefazodona, ritonavir y saquinavir) (ver sección de Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Pacientes con insuficiencia renal: Los pacientes con insuficiencia renal pueden presentar un mayor riesgo de hipotensión y anemia durante el tratamiento con macitentan. Por tanto, se debe considerar el control de la presión arterial y la hemoglobina. No existe experiencia clínica con el uso de macitentan en pacientes con HAP e insuficiencia renal severa. Se recomienda precaución en esta población. No hay experiencia en el uso de macitentan en pacientes sometidos a diálisis, por lo que no se recomienda el uso de Opsumit en esta población (ver sección de Posología y forma de administración). Pacientes de edad avanzada: Existe una experiencia clínica limitada con macitentan en pacientes mayores de 75 años, por lo que Opsumit se debe utilizar con precaución en esta población (ver sección de Posología y forma de administración). Excipientes: Los comprimidos de Opsumit contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. Los comprimidos de Opsumit contienen lecitina derivada de la soja. En caso de hipersensibilidad a la soja, no se debe utilizar Opsumit (ver sección de Contraindicaciones). Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Estudios in vitro: Las enzimas CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19 del citocromo P450 intervienen en el metabolismo de macitentan y la formación de sus metabolitos. Macitentan y su metabolito activo no tienen efectos inhibidores o inductores clínicamente relevantes en las enzimas del citocromo P450. Macitentan y su metabolito activo no son inhibidores de los transportadores de la captación hepática o renal a concentraciones clínicamente relevantes, incluidos los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP1B1 y OATP1B3). Macitentan y su metabolito activo no son sustratos relevantes de OATP1B1 y OATP1B3, penetrando en el hígado mediante difusión pasiva. Macitentan y su metabolito activo no son inhibidores de las bombas de eflujo hepático o renal a concentraciones clínicamente relevantes, incluidas la proteína de resistencia a multifármacos (P-gp, MDR-1) y los transportadores de expulsión de toxinas y multifármacos (MATE1 y MATE2-K). Macitentan inhibe la proteína de resistencia en cáncer de mama (BCRP) a concentraciones intestinales clínicamente relevantes. Macitentan no es un sustrato de la P-gp/MDR-1. A concentraciones clínicamente relevantes, macitentan y su metabolito activo no interactúan con proteínas implicadas en el transporte de sales biliares hepáticas, es decir, la bomba de exportación de sales biliares (BSEP) y el polipéptido cotransportador de sodio taurocolato (NTCP). Estudios in vivo: Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos. Warfarina: Macitentan administrado como dosis múltiples de 10 mg una vez al día no tuvo efectos sobre la exposición a S-warfarina (sustrato del CYP2C9) o R-warfarina (sustrato del CYP3A4) después de una dosis única de 25 mg de warfarina. El efecto farmacodinámico de warfarina en el cociente normalizado internacional (INR) no se vio afectado por macitentan. La farmacocinética de macitentan y su metabolito activo no se vieron afectados por el efecto de la warfarina. Sildenafilo: En el estado estacionario, la exposición a sildenafilo 20 mg tres veces al día se incrementó en un 15% durante la administración concomitante de macitentan 10 mg una vez al día. Sildenafilo, un sustrato del CYP3A4, no afectó a la farmacocinética de macitentan, mientras que se produjo una reducción del 15% en la exposición al metabolito activo de macitentan. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes. En un ensayo controlado con placebo en pacientes con HAP, se demostró la eficacia y la seguridad de macitentan en combinación con sildenafilo. Ketoconazol: En presencia de ketoconazol 400 mg una vez al día, un inhibidor potente del CYP3A4, la exposición a macitentan se incrementó en aproximadamente 2 veces. El aumento previsto fue de aproximadamente 3 veces en presencia de ketoconazol 200 mg dos veces al día con un modelo farmacocinético basado en la fisiología (FCBF). Se deben considerar las incertidumbres de dicho modelado. La exposición al metabolito activo de macitentan se redujo en un 26%. Se debe tener precaución cuando macitentan se administre de forma concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (ver sección de Advertencias y precauciones especiales de empleo). Ciclosporina A: El tratamiento concomitante con ciclosporina A 100 mg dos veces al día, un inhibidor combinado del CYP3A4 y OATP, no alteró de forma clínicamente relevante la exposición en equilibrio a macitentan y su metabolito activo. Inductores potentes del CYP3A4: El tratamiento concomitante con rifampicina 600 mg diarios, un inductor potente del CYP3A4, redujo la exposición en el estado estacionario a macitentan en un 79%, pero no afectó a la exposición al metabolito activo. Se debe considerar la reducción de la eficacia de macitentan en presencia de un inductor potente del CYP3A4 como la rifampicina. Se debe evitar la combinación de macitentan con inductores potentes del CYP3A4 (ver sección de Advertencias y precauciones especiales de empleo). Anticonceptivos hormonales: Aunque no se han llevado a cabo estudios de interacción farmacológica específicos con anticonceptivos hormonales, macitentan no afectó a la exposición a otros sustratos del CYP3A4 como sildenafilo. Por tanto, no se prevé una reducción de la eficacia de los anticonceptivos hormonales. **Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo:** No hay datos relativos al uso de macitentan en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. El riesgo potencial en humanos aún se desconoce. Opsumit está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos fiables (ver sección de Contraindicaciones). Uso en mujeres en edad fértil: El tratamiento con Opsumit solo se debe iniciar en mujeres en edad fértil cuando se haya confirmado la ausencia de embarazo, se haya proporcionado asesoramiento adecuado sobre la anticoncepción y se utilicen métodos anticonceptivos fiables (ver secciones de Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales de empleo). Las mujeres no se deben quedar embarazadas durante el mes posterior a la suspensión de Opsumit. Se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con Opsumit para una detección temprana de embarazo. Lactancia: Se desconoce si macitentan se excreta en la leche materna. En ratas, macitentan y sus metabolitos se excretan en la leche durante la lactancia. No se puede excluir el riesgo para los lactantes. El uso de Opsumit está contraindicado durante la lactancia (ver sección de Contraindicaciones). Fertilidad masculina: Se observó atrofia tubular testicular en animales macho después del tratamiento con macitentan. Se desconoce la relevancia de este hallazgo para los humanos, aunque no puede descartarse un deterioro de la espermatogénesis. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Macitentan tiene una influencia leve en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de macitentan (como cefalea, hipotensión) a la hora de considerar la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas. **Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad: Las reacciones adversas al fármaco notificadas con mayor frecuencia son nasofaringitis (14,0%), cefalea (13,6%) y anemia (13,2%, ver sección de Advertencias y precauciones especiales de empleo). La mayoría de las reacciones adversas que se produjeron fueron de intensidad leve a moderada. ***Ver tabla 1.*** Tabla de reacciones adversas: La seguridad de macitentan se ha evaluado en un ensayo controlado con placebo a largo plazo en 742 pacientes con HAP sintomática. La media de la duración del tratamiento fue de 103,9 semanas en el grupo de macitentan 10 mg, y de 85,3 semanas en el grupo de placebo. En la tabla siguiente se muestran las reacciones adversas asociadas a macitentan obtenidas a partir de este estudio clínico. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq$ 1/10), frecuentes (de $\geq$ 1/100 a $<$ 1/10), poco frecuentes (de $\geq$ 1/1.000 a $<$ 1/100), raras (de $\geq$ 1/10.000 a $<$ 1/1.000), muy raras ($<$ 1/10.000). **Anomalías analíticas.** Aminotransferasas hepáticas: La incidencia de elevaciones de aminotransferasas (ALT/AST) $>3\times$ LSN fue del 3,4% con macitentan 10 mg y del 4,5% con placebo en un estudio doble ciego en pacientes con HAP. Se produjeron elevaciones $>5\times$ LSN en el 2,5% de los pacientes de macitentan 10 mg frente al 2% de los pacientes con placebo. Hemoglobina: En un estudio doble ciego en pacientes con HAP, macitentan 10 mg se asoció a una reducción media en la hemoglobina frente a placebo de 1 g/dl. Se notificó una reducción en la concentración de hemoglobina desde el inicio hasta menos de 10 g/dl en el 8,7% de los pacientes tratados con macitentan 10 mg y en el 3,4% de los pacientes tratados con placebo. Leucocitos: En un estudio doble ciego en pacientes con HAP, macitentan 10 mg se asoció a una reducción de $0,7\times 109$/l en el recuento leucocitario medio respecto al inicio frente a la ausencia de cambio en los pacientes tratados con placebo. Trombocitos: En un estudio doble ciego en pacientes con HAP, macitentan 10 mg se asoció a una reducción en el recuento medio de plaquetas de 17×109/l frente a una reducción media de 11×109/l en pacientes tratados con placebo. Población pediátrica: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de macitentan en niños. Notificación de sospechas de reacciones adversas Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V. **Sobredosis:** Macitentan se ha administrado en una dosis única de hasta 600 mg en sujetos sanos. Se observaron reacciones adversas de cefalea, náuseas y vómitos. En caso de sobredosis, se deben adoptar medidas habituales de soporte, según proceda. Debido al alto grado de unión a proteínas de macitentan, es improbable que la diálisis resulte efectiva. **Lista de excipientes:** Núcleo del comprimido. Lactosa monohidrato. Celulosa microcristalina (E460i). Almidón glicolato de sodio tipo A. Povidona. Estearato de magnesio (E572). Polisorbato 80 (E433). Recubrimiento. Alcohol polivinílico (E1203). Dióxido de titanio (E171). Talco (E553b). Lecitina, soja (E322). Goma xantana (E415). **Incompatibilidades**: No procede. **Periodo de validez:** 3 años. **Precauciones especiales de conservación:** No conservar a temperatura superior a 30 °C. **Naturaleza y contenido del envase:** Blísteres de PVC/PE/PVdC/aluminio blancos, opacos en cajas de 15 o 30 comprimidos recubiertos con película. Frascos de polietileno blanco de alta densidad con desecante de gel de sílice en cajas de 30 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**: Actelion Registration Ltd. Chiswick Tower 13th Floor. 389 Chiswick High Road. Londres W4 4AL. Reino Unido. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/13/893/001. EU/1/13/893/002. EU/1/13/893/003. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 20 de diciembre de 2013.**FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Enero de 2015. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu. **PRESENTACIONES Y PVL.** Opsumit 10 mg, envase con 30 comprimidos recubiertos con película, C.N. 702255H: 2450€. **COMERCIALIZADO EN ESPAÑA POR.** Actelion Pharmaceuticals España, S.L..Vía Augusta 281, 3º-B. 08017 – Barcelona. **REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso hospitalario. **CONDICIONES DE PRESTACIÓN FARMACÉUTICA DEL S.N.S.** Medicamento financiado por el S.N.S. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu/. Consulte la Ficha Técnica completa antes de prescribir este producto. Para información adicional, por favor contacte con el Departamento Científico de Actelion llamando al 933664399.

Tabla1

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Nasofaringuitis
	Muy frecuentes	Bronquitis
	Frecuentes	Faringitis
	Frecuentes	Gripe
	Frecuentes	Infección urinaria
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones de hipersensibilidad (p.ej., angioedema, prurito, erupción cutánea)*
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión**
* Información obtenida del análisis de datos acumulados de estudios controlados con placebo.		
Descripción de reacciones adversas seleccionadas: ** La hipotensión se ha asociado al uso de ARE. En un estudio doble ciego a largo plazo en pacientes con HAP, la hipotensión se notificó en el 7,0% y el 4,4% de los pacientes de macitentan 10 mg y placebo, respectivamente. Estos datos corresponden a 3,5 acontecimientos/100 años-paciente entre los tratados con macitentan 10 mg frente a 2,7 acontecimientos/100 años-paciente entre los tratados con placebo.		

OPS06MAY15 REVISADO: 20/03/2015

Desafíos en la gestión de una base de datos para la prescripción electrónica asistida

Fecha de recepción: 06/06/2017 - Fecha de aceptación: 20/09/2017

Borrás Almenar C[1], Font Noguera I[2], Fernández Megía MJ[1], Valero García S[3], Montoya Carrillo I[4], Poveda Andrés JL[5]
1 Farmacéutica Adjunta. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia (España)
2 Jefe de Sección. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia (España)
3 Farmacéutica Investigadora. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia (España)
4 Analista Programador. Subdirección de Sistemas Informáticos. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia (España)
5 Jefe de Servicio. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia (España)

RESUMEN

Introducción: La complejidad del proceso de la prescripción de medicamentos requiere un potente soporte informático que permita no sólo la prescripción electrónica sino que, para mejorar su eficiencia, integre bases de datos que proporcionen información rápida como sistema de soporte a la decisión clínica.

Objetivo: Exponer los desafíos y las mejoras abordados en la organización y la gestión de la base de datos del sistema de prescripción electrónica en un entorno hospitalario.

Método: Estudio observacional y retrospectivo basado en la descripción de las mejoras estructurales y de organización de la base de datos que sustenta la prescripción electrónica, según las dimensiones de actividad, seguridad y eficiencia.

Resultados: Se crearon 212 fichas y 47 protocolos y se actualizaron 428 fichas y 173 protocolos. Se mejoró la seguridad con la incorporación de información en 268 especialidades de medicamentos alopeligrosos, 47 medicamentos de alto riesgo y 109 medicamentos con nombres similares.

Conclusiones: Se ha potenciado la seguridad del paciente y del trabajador sanitario con la incorporación de medicamentos alopeligrosos, medicamentos de alto riesgo y aquellos con nombres similares. Las mejoras de eficiencia fueron la reducción de alertas, la normalización de procedimientos y la comunicación entre áreas del Servicio.

Palabras clave: **Base de datos de medicamentos, prescripción electrónica asistida, sistemas de soporte a la decisión, validación farmacéutica, mejora de calidad.**

Challenges in the management of a database for the assisted electronic prescription

SUMMARY

Introduction: The complexity of the drug prescription process requires a powerful computer support that allows not only electronic prescription but also, to improve its efficiency, integrate databases that provide quick information as a system to support the clinical decision.

Objective: To present the challenges and improvements addressed in the organization and management of the medications databases of the electronic prescription system in a hospital environment.

Method: An observational and retrospective study based on the description of the structural and organizational improvements of the database that supports the electronic prescription, according to the dimensions of activity, safety and efficiency.

Results: 212 files and 47 protocols were created and 428 files and 173 protocols were updated. Safety was improved by incorporating information into 268 hazardous drugs specialties, 47 high-risk drugs and 109 drugs with similar names.

Conclusions: The safety of the patient and the health worker has been enhanced with the incorporation of hazardous drugs, high-risk drugs and those with similar names. The efficiency improvements were the reduction of alerts, the standardization of procedures and the communication between areas of the Service.

Key Words: **Drug database, assisted electronic prescription, decision support systems, pharmaceutical validation, quality improvement.**

Correspondencia:
Concepción Borrás Almenar
Hospital Universitari i Politècnic La Fe
(Servicio de Farmacia)
Avinguda de Fernando Abril Martorell, 106
46026 Valencia
Correo electrónico: borras_con@gva.es.

INTRODUCCIÓN

La **prescripción electrónica asistida** (PEA) junto con los sistemas de soporte para la toma de decisiones (SSD) son herramientas con enorme potencial para aumentar la seguridad de los pacientes hospitalizados, así como, la eficiencia del proceso farmacoterapéutico[1,2]. En primer lugar, previene errores de medicación[3], entre otros motivos, porque las prescripciones son legibles, están estructuradas, y además se evita la ambigüedad y los errores asociados a la transcripción. Y en segundo lugar, su elevado poder mediático ayuda a modificar hábitos, fomentando la creación de una cultura de seguridad.

De hecho, la PEA constituye una de las estrategias de seguridad propuestas por múltiples organismos y entidades de la salud tanto nacionales como internacionales, como el Institute for Safe Medication Practices (ISMP)[4], el Nacional Quality Forum (NQF)[5], la Joint Comission on Accreditation of Health-Care Organizations (JCAHO)[6] o la American Society of Health-System Pharmacists[7], entre otros. En nuestro país, los planes estratégicos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria[8] y el Ministerio de Sanidad[9] incluyen la PEA como claves para la seguridad del paciente. Otro organismo, como Leapfrog Group for Patient Safety[10] identificó cuatro prácticas de calidad y seguridad basadas en la evidencia científica, tales como la prescripción electrónica.

Ahora bien, la complejidad del proceso de prescripción requiere un potente soporte informático que permita no sólo la prescripción electrónica, sino que incorpore un **sistema de soporte a las decisiones clínicas** (SSD) que relacione la información clínico-farmacológica, esto es, características de los medicamentos con las circunstancias clínicas del paciente[11]. Esta combinación constituye lo que se conoce como la prescripción electrónica asistida (PEA) que, para mejorar su eficiencia, integra **bases de datos** (BBDD) proporcionando información rápida sobre datos relevantes de los medicamentos. Así, indicación, pauta posológica habitual, vía de administración, duración del tratamiento, alertas sobre dosis máxima, duplicidades, interacciones, ajuste de dosis en insuficiencias orgánicas, etc., están en los campos informativos. De igual modo, se obliga al prescriptor a elegir entre distintas opciones de especialidad farmacéutica, dosis, vía de administración, etc. de manera que se reducen las prescripciones incompletas[11].

Otra de las ventajas de los SSD en diseños transversales, es que su aplicación y utilidad no se limita a la prescripción médica. En efecto, puede asistir en cualquier etapa del proceso farmacoterapéutico, como la validación farmacéutica, la preparación (vehículo, volumen de dilución, recomendaciones de manipulación, entre otros) y la administración de medicamentos (horario, método y recomendaciones de administración según vía). Por otro lado, puesto que también se introducen datos con fines logísticos, se contribuye a la correcta gestión de medicamentos al introducir campos obligatorios como la imputación de consumo, dosis fraccionable, etc.

Por otra parte, los SSD y la propia PEA son un soporte para la aplicación de **políticas de uso racional** de medicamentos que optimizan la utilización de recursos, aumentando la eficiencia de la farmacoterapia y la adherencia a la Guía Farmacoterapéutica, a protocolos y a algoritmos terapéuticos. Ligada a la política de riesgos laborales, se encuentra la normativa de manejo y la protección del profesional sanitario de los medicamentos tipificados como alopeligrosos[12] establecida en 2016 cuya aplicación en el entorno hospitalario es un desafío y supone cambios estructurales en las BBDD que sustentan no sólo la PEA sino todo el circuito del medicamento, es decir, la preparación y la administración de fármacos[13]. Otros retos en seguridad clínica, como la gestión de medicamentos de alto riesgo, similitud de nombres, etc… también deben ser contemplados en las BBDD[4].

A pesar de los importantes beneficios de la PEA, se ha descrito que el uso de la misma puede inducir **a errores de medicación**[14,15] especialmente debido al diseño y manejo de la propia tecnología[16]. En este sentido, es fundamental que la información contenida en la BBDD sea correcta y fiable, y sea permanentemente actualizada. Por ello, es necesario que existan los procedimientos de trabajo normalizados y un programa de revisión y evaluación continua, considerando criterios propios descritos en anteriores publicaciones[17-19] y los recogidos en el documento elaborado por el Grupo Tecno de la SEFH[20].

En consecuencia, **el objetivo** del presente trabajo es exponer los desafíos y las mejoras abordados en la organización y la gestión de la BBDD de la PEA en un entorno hospitalario.

MÉTODO

Ámbito y población de estudio

El estudio se desarrolló en un hospital general y de referencia con 1.000 camas de hospitalización de las que 850 disponían de prescripción electrónica asistida (715 camas de adultos con dispensación individualizada de medicamentos en dosis unitarias con soporte de armarios semiautomatizados y 135 camas de pediatría con medicación en el botiquín de la planta). El número de facultativos y enfermeros del hospital se situaba alrededor de 1.340 y 1.900, respectivamente.

Características de la PEA

La aplicación informática fue utilizada por más de 500 médicos, quienes prescribieron directamente los tratamientos farmacológicos en el sistema informático (APD ATHOS Prisma^{R}, Madrid, 2005). En el Servicio de Farmacia se disponía de acceso a las prescripciones on line, siendo necesaria su validación farmacéutica para la dispensación de la medicación prescrita. El tratamiento validado servía de soporte para la preparación de carros de medicación en dosis unitarias y para la administración de los medicamentos por el personal de enfermería de las unidades de hospitalización, a través de la impresión de las hojas de administración o en formato electrónico.

Como herramienta incorporada al sistema de PEA, se contaba con el diseño y la actualización de protocolos farmacoterapéuticos, que incluía medicación, mezclas, fluidoterapia e instrucciones de enfermería. Los protocolos se codificaban mediante ocho dígitos según área clínica, diagnóstico y procedimiento y debían ser solicitados por escrito y autorizados por el Jefe de Servicio correspondiente.

Características estructurales de la base de datos

La Guía Farmacoterapéutica disponía de 1.900 medicamentos, seleccionados según criterios de uso racional es-

tablecidos por la Comisión de Farmacia y Terapéutica (CFT). Aproximadamente, el 70% de ellos estaban incluidos en la BBDD. Se disponía de un sistema de alertas y recomendaciones interactivas, que asistían a la prescripción, la validación y la administración. En la tabla 1 se recogen los campos técnicos, los terapéuticos y las alertas más relevantes de la estructura de la BBDD clasificados por fases del proceso farmacoterapéutico.

Organización de la BBDD

En la figura 1 se resumen los flujos de entradas y salidas de información que afectaban al proceso de elaboración y al mantenimiento de la BBDD de medicamentos. La BBDD se actualizaba ante las modificaciones de la Guía Farmacoterapéutica, cambios de código nacional, presentación y marca comercial, ya que existía una integración muy básica de la BBDD entre el programa de gestión de medicamentos y el de PEA, y se requería su revisión. Las alertas generadas por las distintas agencias reguladoras de medicamentos o modificaciones de ficha técnica se incorporaban también al sistema, aunque no de forma periódica. Al mismo tiempo, la actualización continua era requerida por los usuarios, fundamentalmente a nivel de protocolización, mezclas predefinidas y recomendaciones para el manejo de los medicamentos; en algunos casos, se consensuaba, entre los miembros del equipo farmacéutico, las modificaciones planteadas, especialmente las derivadas de dosis altas, compatibilidad de mezclas IV, valorando y contrastando la información en la ficha técnica y la evidencia científica; en estos casos se anotaba la fuente bibliográfica, la fecha y el farmacéutico autor de la modificación.

Diseño y variables del estudio

Estudio observacional y retrospectivo basado en la descripción de las mejoras estructurales y de organización de la BBDD que sustenta la PEA, según las dimensiones de actividad, seguridad y eficiencia, así como de los procedimientos de trabajo normalizados para su gestión.

Periodo de estudio

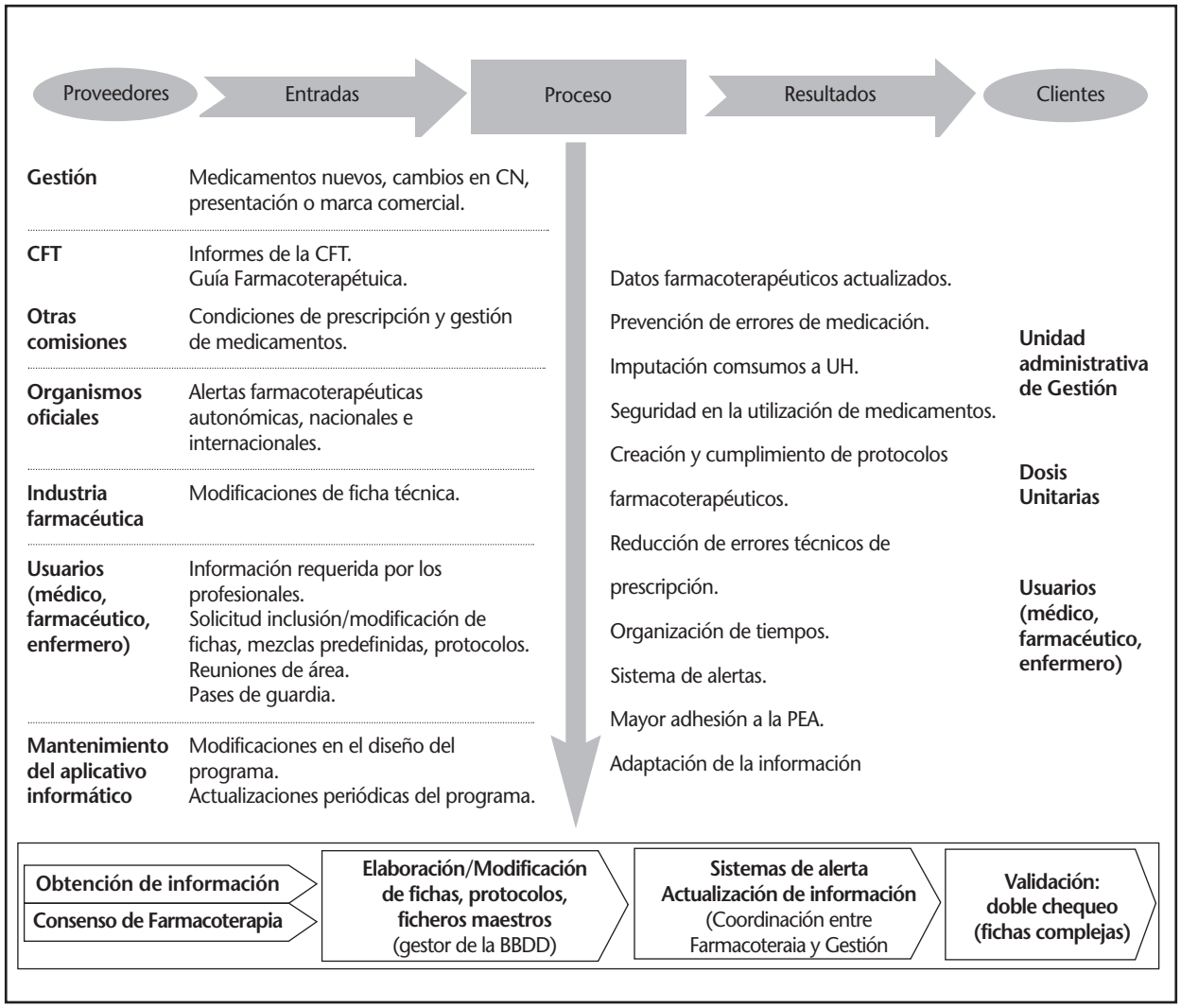
El sistema de PEA se diseñó en 1995 y se inició su implantación en el hospital en 1998 finalizando en 2010. No obstante, el periodo de la presente valoración cualitativa se ha establecido para 2016, ya que en este periodo se han introducido las mejoras más relevantes de la BBDD.

Tabla 1
Clasificación de los campos de datos de la BBDD

Gestión	Prescripción	Preparación/Dispensación	Preparación/Administración
Código nacional	Indicaciones terapéuticas	Condiciones especiales de dispensación *(necesidad de informe clínico previo. Medicamento extranjero, requiere solicitud de medicamentos en situaciones especiales…)*	Recomendaciones generales de administración por vía oral-alimentos
Marca comercial	Vía de administración	Dosificación entera/fraccionable	Recomendaciones de administración por SNG
Excipientes de declaración obligatoria	Pautas posológicas (dosis, intervalo, duración) según indicación, vía e intervalo de edad y/o peso	Envase multidosis y porcentaje de pérdida	Datos para la reconstitución (disolvente, estabilidad, conservación) y/o dilución (vehículo, envase, volumen, estabilidad, conservación)
Nemónico	Recomendaciones en insuficiencias orgánicas	Unidad de dispensación y factor de conversión	Conservación
Principio/s activo/s	Categoría de riesgo de teratogenia y recomendaciones de lactancia	Inclusión en carga de carros	Recomendaciones para la administración parenteral (velocidad y tiempo de administración) y riesgos de la administración parenteral
Cantidad y unidad de dosis de principio activo	Alertas dosis máxima/día, dosis máxima/toma y duración del tratamiento	Regularización de existencias	Registro del lote administrado (hemoderivados)
Factor de conversión	Interacciones, contraindicaciones e incompatibilidades	Recomendaciones de manejo en medicamentos alopeligrosos	Recomendaciones de manejo en medicamentos alopeligrosos

BBDD: base de datos; SNG: sonda nasogástrica.

Figura 1
Mapa de procesos de la Gestión de la BBDD de la PEA



CFT: Comisión de Farmacia y Terapéutica; CN: codigo nacional; BBDD: base de datos; UH: unidad de hospitalización; PEA: prescripción electrónica asistida.

RESULTADOS

En la tabla 2 se recoge la actividad relacionada con la información de medicamentos en la BBDD así como las principales mejoras introducidas en la estructura, la organización y la gestión de la misma. Durante el año 2016 se crearon 212 fichas de medicamentos y se actualizó la información contenida en 428 fichas de medicamentos de un total de 1.628 fichas activas. Se crearon 47 protocolos farmacoterapéuticos nuevos y se modificaron 173 de un total de 368 protocolos activos.

Una de las mejoras aplicadas en la seguridad del uso de medicamentos ha sido la de evitar errores de medicación por similitud de nombres, y presentaciones fundamentalmente. Durante la fase de prescripción informatizada, al seleccionar el medicamento en la base de datos, existía la posibilidad de error cuando coincidían nombres de medicamentos similares en la misma lista alfabética. En estas situaciones se resaltaron algunas letras en mayúscula[21] (etoMIDATO, etoSUXIMIDA y etoPOSIDO) y, en otros casos se optó por descripciones especiales que evitaban confusiones entre las distintas presentaciones (por ejemplo para el tacrolimus oral). La tabla 3 muestra algunos ejemplos, en total durante 2016 se han aplicado criterios de normalización en la descripción de 109 fichas.

La gestión de la BBDD se adaptó a la normativa reciente sobre los medicamentos alopeligrosos[22,23]. Así, todo medicamento tipificado como alopeligroso, debía identificarse como tal en la BBDD. A petición del gestor del proceso de medicamentos alopeligrosos, se incluyeron los siguientes ítems: campo medicamento alopeligroso marcado, lugar de preparación (Servicio de Farmacia o Sala), procedimiento de descarga de consumos (especialidades orales o medicamentos intravenosos), así como las recomendaciones para la administración (*"requiere protección para el manipulador", "preparado en farmacia", "evitar manipulación por embarazadas"* o *"usar guantes y bata como protección"*). Se crearon los mensajes que aparecían en la hoja de administración y en las etiquetas identificativas de las elaboraciones realizadas en el Servicio de Farmacia. De esta manera se han normalizado 268 especialidades correspondientes a 143 principios activos.

Tabla 2
Actividad y mejoras en la estructura, la organización y la gestión de la BBDD en 2016

Mejora	Herramienta	Resultados
Actividad		
Información de medicamentos	Creación y actualización de fichas	212 nuevas 428 actualizadas de un total de 1.628 fichas activas
Protocolos farmacoterapéuticos	Creación y actualización Criterios de diseño y de codificación	47 nuevos 173 modificados de un total de 368 protocolos activos
Seguridad		
Privilegios en la gestión de BBDD	Revisión semestral de altas y bajas de privilegios	40 bajas anuales
Similitud en nombre, presentaciones, etc.	Normalización de la descripción de nemónico (ver tabla 3)	39 fichas de fórmulas magistrales 11 factores de coagulación/23 fichas 17 fichas de tacrolimus 2 fichas con mayúsculas resaltadas 20 fichas insulinas 5 medicamentos biosimilares/8 fichas Total: 109 fichas
Medicamentos de alto riesgo	Introducción alertas de administración: doble chequeo	47 especialidades 15 principios activos
Incorporación de medicamentos alopeligrosos	Normalización	268 especialidades 143 principios activos
Eficiencia		
Procedimientos de trabajo	Normalización	PNT para la gestión de la BBDD Guías rápidas
Reducción de alertas	Metodología Lean	32 principios activos 60 campos de alertas
Comunicación	Gestor de proyectos: Trello®	Incorporación del gestor de BBDD en circuito de gestión de medicamentos
Incorporación de medicamentos de especial prescripción	Alertas de utilización	14 principios activos/18 fichas
Incorporación de indicadores al cuadro de mando del hospital	Actividad Calidad	7 indicadores en proyecto: - cobertura de PEA - cobertura de validación farmacéutica - nº medicamentos con VF - ratio validación médica/paciente - demora de la VM - demora de la VF en franja horaria - incidencias de las prescripciones validadas
Prescripción autorizada para médicos específicos	Catálogo de prescriptores	Proyecto futuro
Revisión sistemática de información	Planificación bienal	Proyecto futuro
Grupo multidisciplinar	Jefe del Servicio de Farmacia	Proyecto futuro

PNT: procedimiento normalizado de trabajo; BBDD: bases de datos; PEA: prescripción electrónica asistida; VM: validación médica; VF: validación farmacéutica.

Tabla 3
Criterios de normalización en la descripción de medicamentos con similitud de nombres, presentación, etc.

Grupo	Descripción
Fórmulas magistrales de elaboración propia	Principio activo_Forma farmacéutica_Vía admón_Concentración_Volumen_FM Ejemplo: hidroclorotiazida susp oral 5 mg/ml 50 ml FM
Presentaciones de tacrolimus	tacrolimus_(NOMBRE COMERCIAL)_Dosis_Forma farmacéutica Ejemplos: tacrolimus (ADVAGRAF) 1 mg cáps lib prolongada tacrolimus (PROGRAF) 1 mg cáps tacrolimus (ADOPORT) 1 mg cáps tacrolimus (ENVARSUS) 1 mg comp lib prolongada
Factores de coagulación	Factor _(NOMBRE COMERCIAL)_ Vial_Dosis Ejemplos: octocog alfa (ADVATE) vial 1500 UI factor VIII (REFACTO AF) vial 1000 UI
Mayúsculas relevantes	Ejemplos: etoPOSIDO, etoSUXIMIDA, etoMIDATO
Insulinas	Insulina nombre_Dispositivo nombre _Concentración Ejemplo: insulina Lispro Pluma Kiwikpen 100 UI/ml
Medicamentos biosimilares	Incorporar el nombre comercial en mayúscula y entre paréntesis tras el principio activo Ejemplos: insulina glargina (ABASAGLAR...; insulina glargina (LANTUS)… infliximab (INFLECTRA)...; infliximab (REMICADE)...; infliximab (REMSIMA)... etanercept (ENBREL)…; etanercept (BENEPALI)…
Presentaciones de liberación prolongada	Incorporar información en la descripción para diferenciar las presentaciones de liberación prolongada, retardada, sostenida

De acuerdo con las recomendaciones del ISMP-España, el Protocolo para Prácticas Seguras de los medicamentos de alto riesgo[24] y de las recomendaciones de los programas de calidad del hospital, se incluyeron alertas en 47 especialidades correspondientes a 15 principios activos de la BBDD del sistema de PEA. Como ejemplos, el *"doble chequeo de la preparación y la administración"* para las heparinas no fraccionadas, insulinas IV, anestésicos, potasio IV y estupefacientes, y la *"precaución: dosis semanal en el uso no oncológico"* en el metotrexato oral cuando esté indicado para artritis, psoriasis, poliomiositis y profilaxis de enfermedad de injerto contra huesped.

En el ámbito de la política de uso racional del medicamento, la inclusión de los medicamentos de especial prescripción y fórmulas magistrales en la BBDD de la PEA no siempre resultó fácil, y en la mayoría de ocasiones hubo que asociarlos a alguna de los siguientes alertas de restricción: *"necesidad de informe clínico previo a validación y dispensación", "medicamento de alto impacto sanitario y económico: si la indicación está aprobada indique la fecha del Comité de aprobación mediante mensaje o en el apartado de observaciones de la línea del medicamento", "medicamento de alto impacto sanitario y económico: si la indicación no está aprobada, elabore el informe clínico de medicamento en situación especial"* y solicitud de medicamentos en situación especial. Así pues, en el año 2016 se incorporaron alertas de utilización en 18 fichas correspondientes a 14 principios activos.

En los procedimientos normalizados de gestión de la BBDD, se elaboró una **lista negativa** de medicamentos que no se aconsejaba que estuvieran en el programa de PEA, por criterios normativos, seguridad o coste como eran los medicamentos tipo citostáticos parenterales o anticuerpos monoclonales, gestionados a través de otro aplicativo informático conectado con la preparación centralizada en la Unidad de Terapia Parenteral; medicamentos extranjeros individualizados por paciente sin existencias previas; y algunos grupos de medicamentos de uso específico en áreas como quirófano, rayos, medicina nuclear: anestésicos generales, contrastes radiológicos o radiofármacos, entre otros.

Se modificaron 60 campos del sistema de alertas, correspondientes a 32 principios activos, reduciendo la cantidad total de alertas (28%), mediante la metodología Lean Six Sigma (LSS)[25].

Así mismo, el procedimiento de gestión incluyó el requisito de trazabilidad. Es decir que cualquier novedad o cambio realizado en la información contenida en la BBDD, debía quedar registrada en las hojas de control "ad hoc", donde se indicaba fecha de solicitud, solicitante, descripción, modificación realizada, fecha y responsable, así como cualquier observación que se considere oportuna.

DISCUSIÓN

El presente trabajo expone los desafíos y las mejoras de la BBDD que sustenta la PEA en nuestro hospital y que han ido garantizando la calidad y la pertinencia de la información de medicamentos incluida en la misma y que contribuye a la seguridad del paciente. Además, la información contenida en esta BBDD determina en gran medida la eficiencia del sistema. A nivel de la prescripción, contiene información esencial que ayuda al prescriptor en la toma de decisiones en el momento oportuno ya que facilita la prescripción electrónica (disponibilidad de medicamentos, pautas posológicas según indicación, alertas…) y la creación de mezclas de medicamentos y protocolos farmacoterapéuticos que proporcionan mayor rapidez y calidad al proceso de prescripción. Todo ello gestionado por el gestor de la BBDD y por profesionales sanitarios autorizados según procedimientos.

Dado que existen hospitales con la misma aplicación informática (Prisma ATHOS®), este trabajo puede ser útil a los profesionales y plantear alternativas, en ocasiones, difíciles de vislumbrar y de aplicar en los propios entornos hospitalarios.

Otro aspecto relevante, fue buscar el consenso entre los miembros del equipo ante las diversas alternativas posibles en la cumplimentación de datos y alertas. Un reto reconocido por otros autores es la traslación de la **política** del medicamento a la PEA. En efecto, el control de la prescripción y el consumo contable de los medicamentos de alto coste ha de pasar por la inclusión de los programas informáticos de gestión integrados con interfaces con los de PEA, y para ello, es condición necesaria la incorporación de estos fármacos en las BBDD de la PEA. Esta comunicación entre la Unidad Administrativa de Gestión del Servicio de Farmacia y el gestor de la BBDD se ha mejorado gracias a la herramienta colaborativa on line Trello®[26].

En un futuro, se plantean otras mejoras como: la revisión sistemática de las indicaciones de ficha técnica, la fatiga de alertas electrónicas, las alertas generadas por las autoridades sanitarias, y los factores de conversión de dosis de los fármacos cumplimentadas en la BBDD, al menos cada dos años. La toma de decisiones para afrontar problemas informáticos es difícil ya que afecta a diversos equipos dentro del Servicio de Farmacia y del Servicio de Informática. En estas situaciones sería interesante la existencia de un grupo multidisciplinar de profesionales, tal como tienen otros hospitales de nuestro país. Como proyecto pendiente del Servicio de Informática está incluir en el cuadro de mandos del hospital los indicadores disponibles en el aplicativo informático, como son la cobertura de la PEA, las incidencias en las prescripciones validadas, los tiempos de demora en la validación médica y farmacéutica. Por último, en determinados medicamentos, está en proyecto, la generación de un catálogo de prescripción autorizada para un grupo de especialistas médicos, en cuyo caso, la CFT indicaría la lista de médicos autorizados para poder posteriormente configurarlo en el aplicativo de prescripción electrónica.

En conclusión, en 2016 se han creado (212) y actualizado (428) fichas y elaborado (47) y modificado (173) protocolos farmacoterapéuticos. Se ha potenciado la seguridad del paciente y del trabajador sanitario con la incorporación de los medicamentos alopeligrosos (268 especialidades), medicamentos de alto riesgo (47 especialidades) y medicamentos con nombres similares (109 especialidades) en la BBDD de la PEA. Las mejoras de eficiencia fueron la reducción del 28% de las alertas, la normalización de procedimientos y la comunicación entre áreas del Servicio de Farmacia. Si bien, se plantea establecer revisiones sistemáticas de indicaciones y alertas para su actualización continua y programada y la incorporación de indicadores en el cuadro de mandos del hospital.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bright TJ, Wong A, Dhurjati R, Bristow E, Bastian L, Coeytaux R, et al. Effect of clinical decision-support systems. A systematic review. Ann Intern Med. 2012;157:29-43.
2. SAFER self-assessment. Computerized provider order entry with decision support, noviembre 2016. Disponible en: https://www.healthit.gov/safer/sites/safer/files/guides /safer_cpoe.pdf [acceso marzo 2017].
3. Kaushal R, Shojania KG, Bates, DW. Effects of computerized Physician Order Entry and Clinical Decision Support Systems on Medication Safety. A systematic review. Arch Intern Med. 2003;163:1409-16.
4. Institute for Safe Medication Practices. Disponible en: http://ww.ismp.org [acceso febrero 2017].
5. National Quality Forum (NQF). Safe Practices for Better Healthcare–2010 Update: A Consensus Report. Washington, DC: NQF; 2010. Disponible en: http://www.nqf.org [acceso febrero 2017].
6. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organization [internet].National patient safety goals. Disponible en: https://www.jointcommission.org/standards_information /npsgs.aspx [acceso febrero 2017].
7. ASHP Guidelines on Pharmacy Planning for Implementation of Computerized Provider-Order Entry Systems in Hospitals and Health Systems. Septiembre, 2010. Disponible en: http://www.ashp.org/DocLibrary/Best Practices/ AutoITGdlCPOE.aspx [acceso febrero 2017].
8. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Iniciativa 2020. Líneas estratégicas y objetivos. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 2011. Disponible en: http://www.sefh.es/sefhpdfs/desarrollo_2020.pdf [acceso 20 de febrero 2017].
9. Estrategia de Seguridad del paciente del Sistema Nacional de Salud. Periodo 2015-2020. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2016. Disponible en: https://www.seguridaddelpaciente.es/es/informacion/publicaciones/2015/estrategia-seguridad-del-paciente-2015-2020 [acceso abril 2017].
10. Fact Sheet: Computerized Physician Order Entry Last Revision: 4/1/2016. Disponible en: http://www.leapfroggroup.org/survey [acceso febrero 2017].
11. Solà Bonada N, Álvarez Díaz A, Codina Jané C and TECNO Work Group of the SEFH. Papel del farmacéutico en el diseño, desarrollo e implantación de sistemas de soporte a la prescripción de medicamentos. Farm Hosp. 2016; 40:457-76.
12. López E, Valero S, Vila N, Poveda JL, Andani J, Martinez C. La importancia de las palabras: ¿medicamentos peligrosos o medicamentos biopeligrosos? Propuesta de un nuevo término. Med. segur. trab. 2016;62:224.
13. Monografías de Farmacia Hospitalaria y de Atención Primaria. Nº 6: Medicamentos peligrosos. Barcelona. Bayer Hispania SL, 2016. Disponible en: http://www.sefh.es/fichadjuntos/Monografias_FH_Medicamentos_Peligrosos.pdf [acceso abril 2017].

14. Brown C, Mulcaster H, Triffitt K, Siting D, Ash K, et al. A systematic review of the types and causes of prescribing errors generated from using computerized provider order entry systems in primary and secondary care. JAMIA. 2017;24:432-40.
15. Schiff, GD, Amato MG, Equale T, et al. Computerised physician order entry-related medication errors: analysis of reported errors and vulnerability testing of current systems. BMJ Qual Saf. 2015;0:1-8.
16. Koppel R, MEtlay JP, Cohen A, et al. Role of computerized physician order entry systems in facilitating medication errors. JAMA. 2005;293:1197-203.
17. Cuéllar MJ, Poveda JL. Soporte a la decisión clínica en prescripción electrónica. Ayudas para una mejor prescripción. El Farmacéutico de Hospitales. 2004;159:19-28.
18. Lerma Gaude V, Poveda Andrés JL, Font Noguera I, Planells Herrero C. Sistema de alertas asociado a prescripción electrónica asistida: análisis e identificación de puntos de mejora. Farm Hosp. 2007;31:276-82.
19. Cuéllar Monreal MJ, Planells Herrero C, Hernández Fernández de Rojas MD, García Cortés E, San Martín Ciges E, Poveda Andrés JL. Diseño de un módulo para la prevención de reacciones de hipersensibilidad en un sistema de prescripción electrónica asistida. Farm Hosp. 2005;29:241-49.
20. Criterios de evaluación de las nuevas tecnologías aplicadas al Servicio de Farmacia. Prescripción electrónica asistida. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Grupo Tecno. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/tecno/index.php [acceso febrero 2017].
21. Otero López MJ, Martin Muñoz R, Sánchez Barba M, Abad Sazatornil, R, Andreu Crespo A, Arteta Jiménez M, Bermejo Vicedo T, Cajaraville Ordoñana G en representación del grupo de trabajo TML. Elaboración de una relación de nombres de medicamentos similares en los que se recomienda utilizar letras mayúsculas resaltadas. Farm Hosp. 2011;35:225-35.
22. Medicamentos Peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Ministerio de Empleo y Seguridad Social. Septiembre, 2016. Disponible en: http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion [acceso abril 2017].
23. NIOSH [2016]. NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings, 2016. Connor TH, MacKenzie BA, DeBord DG, Trout DB, O'Callaghan JP. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication Number 2016-161.
24. Prácticas para mejorar la seguridad de los medicamentos de alto riesgo. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Diciembre, 2007. Disponible en: http://www.ismp-espana.org/documentos/view/39 [acceso abril 2017].
25. Cuéllar Monreal MJ, Reig Aguado J, Font Noguera I, Poveda Andres JL. Reducción de la fatiga por alertas en un sistema de prescripción electrónica asistida, mediante la tecnología Lean Six Sigma. Farm Hosp. 2017;41:14-30.
26. Trello. Disponible en: http://trello.com [acceso abril 2017].

HIBOR®

Bemiparina sódica

*La única HBPM indicada en la **tromboprofilaxis** con **inicio** pre y **postoperatorio**[1]*

- **HIBOR®** permite la tromboprofilaxis 6 horas después de la cirugía o también 2 horas antes[2]
- **HIBOR®**, administrado 6 horas después de la cirugía, minimiza el riesgo de hematoma espinal cuando se utiliza anestesia neuroaxial y el riesgo de sangrado durante la intervención[3]
- **HIBOR®**, con su pauta de inicio, facilita el ingreso el mismo día de la intervención, siendo eficaz y seguro en la Cirugía Mayor Ambulatoria[4,5]

HBPM de segunda generación

HIBOR®

Bemiparina sódica

ROVI

Investigamos para crecer en salud

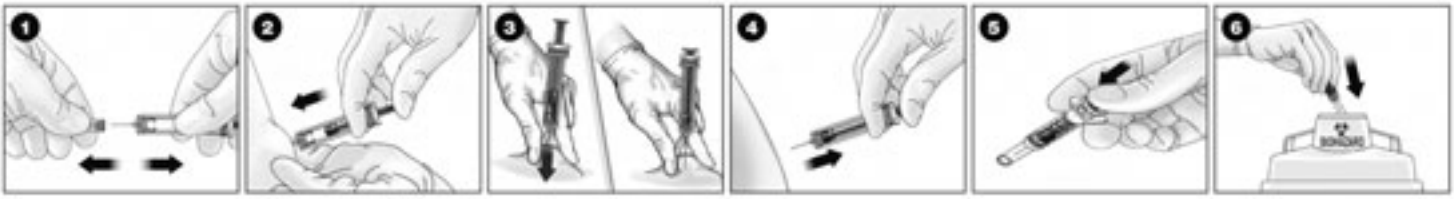
www.rovi.es

IB-04-15/002

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: HIBOR 2.500 UI anti-Xa/0,2 ml solución inyectable en jeringas precargadas. HIBOR 3.500 UI anti-Xa/0,2 ml solución inyectable en jeringas precargadas. HIBOR 5.000 UI anti-Xa/0,2 ml solución inyectable en jeringas precargadas. HIBOR 7.500 UI anti-Xa/0,3 ml solución inyectable en jeringas precargadas. HIBOR 10.000 UI anti-Xa/0,4 ml solución inyectable en jeringas precargadas. HIBOR 12.500 UI anti-Xa/0,5 ml solución inyectable en jeringas precargadas. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:**

Presentación	Principio activo/ ml de solución	Contenido total
HIBOR 2.500 UI/ 0,2 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 12.500 UI (anti-Xa)	2.500 UI (anti-Xa)*
HIBOR 3.500 UI/ 0,2 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 17.500 UI (anti-Xa)	3.500 UI (anti-Xa)*
HIBOR 5.000 UI/ 0,2 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 25.000 UI (anti-Xa)	5.000 UI (anti-Xa)*
HIBOR 7.500 UI/ 0,3 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 25.000 UI (anti-Xa)	7.500 UI (anti-Xa)*
HIBOR 10.000 UI/ 0,4 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 25.000 UI (anti-Xa)	10.000 UI (anti-Xa)*
HIBOR 12.500 UI/ 0,5 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 25.000 UI (anti-Xa)	12.500 UI (anti-Xa)*

* Actividad aproximada anti Factor Xa en unidades inter nacionales (UI) valorada frente al primer estándar inter nacional de la OMS para heparinas de bajo peso molecular con el método anti-Xa amidolítico con sustratos específicos y utilizando el patrón internacional LMWHs (NIBSC). Bemiparina sódica se obtiene a partir de la mucosa intestinal **d**el cerdo. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección Lista de excipientes.**FORMA FARMACÉUTICA:** Solución inyectable en jeringa precargada. Solución incolora o ligeramente amarillenta, transparente, exenta de partículas visibles. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** *HIBOR 2500 UI - HIBOR 3500 UI*: Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes sometidos a cirugía general y ortopédica. Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes no quirúrgicos con riesgo elevado o moderado. Prevención secundaria de la recurrencia de tromboembolismo venoso en pacientes con trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios. Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. *HIBOR 5000 UI - HIBOR 7500 UI - HIBOR 10000 UI - HIBOR 12500 UI*: Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida, con o sin embolismo pulmonar. **Posología y forma de administración:** ADVERTENCIA: Las diferentes heparinas de bajo peso molecular no son necesariamente equivalentes. En consecuencia, se debe respetar la dosificación y el modo de empleo específico de cada uno de estos medicamentos. Adultos: *HIBOR 2500 UI - HIBOR 3500 UI: Cirugía general con riesgo moderado de tromboembolismo venoso*: El día de la intervención, se administrarán 2.500 UI anti-Xa por vía subcutánea (sc), 2 horas antes de la cirugía o 6 horas después. Los días siguientes, se administrarán 2.500 UI anti-Xa vía sc, cada 24 horas. *Cirugía ortopédica con alto riesgo de tromboembolismo venoso*: El día de la intervención, se administrarán 3.500 UI anti-Xa vía sc, 2 horas antes de la cirugía o 6 horas después. Los días siguientes, se administrarán 3.500 UI anti-Xa vía sc, cada 24 horas. El tratamiento profiláctico debe seguirse según criterio del médico durante el periodo de riesgo o hasta la completa movilización del paciente. Como norma general, se considera necesario mantener el tratamiento profiláctico al menos durante 7 a 10 días después de la intervención y hasta que el riesgo de tromboembolismo haya disminuido. *Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes no quirúrgicos*: La posología recomendada de bemiparina es de 2.500 UI/día o de 3.500 UI/día vía sc, según que el conjunto de factores de riesgo que presente el paciente lo definan como de moderado o de alto riesgo tromboembólico. El tratamiento profiláctico debe continuarse, según criterio del médico, durante el periodo de riesgo o hasta la completa movilización del paciente. *Prevención secundaria de la recurrencia de tromboembolismo venoso en pacientes con trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios*: En pacientes que hayan recibido tratamiento anticoagulante por una trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar, como alternativa terapéutica a la administración de anticoagulantes orales o en casos de contraindicación de su uso, se podrá administrar HIBOR a la dosis fija de 3.500 UI/día, hasta un periodo máximo de 3 meses de duración. *Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis*: En los pacientes sometidos a sesiones de hemodiálisis repetidas, de no más de 4 horas de duración y sin riesgo hemorrágico, la prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea se obtiene inyectando una única dosis en forma de bolus en la línea arterial del circuito de diálisis al comienzo de la sesión de diálisis . Para pacientes con peso inferior a 60 kg, la dosis a administrar será de 2.500 UI, mientras que para pesos superiores a 60 kg, la dosis a administrar será de 3.500 UI. *HIBOR 5000 UI - HIBOR 7500 UI - HIBOR 10000 UI - HIBOR 12500 UI: Tratamiento de la trombosis venosa profunda*: HIBOR debe administrarse a la dosis fija curativa de 115 UI anti-Xa/kg peso/día, por vía subcutánea, durante 7±2 días como norma general. Esta pauta corresponde, aproximadamente, según el peso corporal, a los rangos: <50 kg, 0,2 ml (5.000 UI anti-Xa); 50-70 kg, 0,3 ml (7.500 UI anti-Xa); 70-100 kg, 0,4 ml (10.000 UI anti-Xa); y 100-120 kg, 0,5 ml (12.500 UI anti-Xa). En pacientes de > 120 kg de peso, la dosis a administrar debe ajustarse al peso, a razón de 115 UI anti-Xa/kg/día, considerando la concentración de 25.000 UI/ml. Salvo contraindicación se iniciará tratamiento anticoagulante oral entre los días 3-5 después de comenzar la administración de HIBOR, en dosis ajustadas para mantener el INR de 2 a 3 sobre el valor control. La administración de bemiparina puede interrumpirse una vez alcanzado el citado valor **d**el INR. La anticoagulación oral debería continuarse durante un mínimo de 3 meses. En pacientes con trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios como alternativa terapéutica a la administración de anticoagulantes orales o en casos de contraindicación de su uso, se podrá administrar HIBOR a la dosis fija de 3.500 UI una vez al día hasta un máximo de tres meses. Niños: HIBOR no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. Ancianos: No se requiere ajuste de dosis. Insuficiencia renal y hepática: No hay datos suficientes para recomendar un ajuste de la dosis de bemiparina en este grupo de pacientes. *Forma de administración. Técnica de la inyección subcutánea*: Debe seguir estos pasos: -Lávese bien las manos. El paciente debe estar sentado o tumbado en una posición cómoda en el momento de la administración de Hibor. -La administración de HIBOR por vía subcutánea se realiza inyectando la jeringa en el tejido celular subcutáneo de la cintura abdominal anterolateral o posterolateral,a 5 centímetros del ombligo y de cualquier cicatriz o moratón. Limpie bien la piel de esa zona. -Utilice cada día sitios diferentes para la inyección, por ejemplo, primero en el lado izquierdo y la próxima vez en el derecho -Quite el capuchón que tapa la aguja de la jeringa de HIBOR (fig.1). -Para mantener la aguja estéril, asegúrese de que no toca nada. -La jeringa precargada ya está lista para su uso -Antes de la inyección,las jeringas no deben ser purgadas porque puede perder medicamento (fig.2). -Coja la jeringa con una mano y con la otrausando los dedos índice y pulgar, coja un pellizco de la zona de piel que había limpiado para formar un pliegue. -Introduzca la aguja entera en el pliegue de piel manteniendo la jeringa lo más erguida posible sobre la superficie del cuerpo, en un ángulo de 90º. -Empuje el vástago asegurándose de que mantiene el pliegue de piel en la misma posición hasta que el vástagoesté abajo del todo (fig.3). -Retire la jeringa del lugar de la inyección manteniendo el dedo sobre el vástago del émbolo y la jeringa erguida. Suelte el pliegue de piel (fig.4). -Para jeringas con dispositivo de seguridad: Oriente la aguja lejos de usted y de cualquiera que se encuentre presente, active el sistema de seguridad presionando firmemente sobre el vástago del émbolo La funda protectora cubrirá automáticamente la aguja y se percibirá un clic audible que confirmará la activación del protector (fig.5). -Deseche inmediatamente la jeringa arrojándola al contenedor de objetos punzantes más cercano (la aguja hacia dentro), cierre bien el contenedor con la tapa y póngalo fuera del alcance de los niños (fig.6).



Advertencias: -El sistema de seguridad sólo puede activarse una vez que se ha vaciado la jeringa. -La activación del sistema de seguridad sólo debe efectuarse tras retirar la aguja de la piel del paciente. -No reutilice la protección de la aguja tras la inyección. -La activación del sistema de seguridad puede salpicar una mínima cantidad de líquido. Para su máxima seguridad, active el sistema de seguridad orientándolo hacia abajo y lejos de usted y de cualquiera que esté presente. -No frote la piel donde se ha puesto la inyección. Esto ayudará a evitar que salgan moratones. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a bemiparina sódica, heparina o sustancias de origen porcino. Antecedentes o sospecha de trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (TIH) (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Hemorragia activa o incremento del riesgo de sangrado debido a alteraciones de la hemostasia. Trastorno grave de la función hepática o pancreática. Daños o intervenciones quirúrgicas en el sistema nervioso central, ojos y oídos que hayan tenido lugar en los últimos 2 meses. Coagulación Intravascular Diseminada (CID) atribuible a una trombocitopenia inducida por heparina. Endocarditis bacteriana aguda y endocarditis lenta. Lesiones orgánicas susceptibles de sangrar (ej.: úlcera péptica activa, accidente cerebrovascular hemorrágico, aneurismas o neoplasias cerebrales). En pacientes que reciban heparina con fines de tratamiento y no de profilaxis, está contraindicada la utilización de anestesia regional en las intervenciones quirúrgicas programadas. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** No administrar por vía intramuscular. Debido al riesgo de hematoma durante la administración de bemiparina, debería evitarse la inyección intramuscular de otros agentes. Se recomienda tener precaución en los casos de insuficiencia hepática o renal, hipertensión arterial no controlada, antecedentes de úlcera gastroduodenal, trombocitopenia, nefrolitiasis y/o uretrolitiasis, enfermedad vascular de coroides y retina, o cualquier otra lesión orgánica susceptible de sangrar, o en pacientes sometidos a anestesia espinal o epidural y/o punción lumbar. Bemiparina, al igual que otras HBPM, puede suprimir la secreción suprarrenal de la aldosterona ocasionando una hiperpotasemia,especialmente en pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, antecedentes de acidosis metabólica, niveles elevados de potasio en plasma o aquellos que estén recibiendo fármacos ahorradores de potasio. El riesgo de hiperpotasemia parece aumentar con la duración de la terapia pero es normalmente reversible (ver sección Reacciones adversas). Deben medirse los electrolitos séricos en pacientes de riesgo antes de comenzar la terapia con bemiparina y controlarlos regularmente a partir de ese momento especialmente si el tratamiento se prolonga más de 7 días. Se han comunicado casos de trombocitopenia transitoria leve (tipo I) al inicio del tratamiento con heparina con recuento de plaquetas entre 100.000/mm^3 y 150.000/mm^3 debido a una activación plaquetaria temporal (ver sección Reacciones adversas). Por regla general no se producen complicaciones y el tratamiento puede continuar. En raras ocasiones se han observado casos de trombocitopenia grave mediada por anticuerpos (tipo II) con recuentos de plaquetas claramente inferiores a 100.000/mm^3 (ver sección Reacciones adversas). Estos efectos suelen aparecer entre el 5º y el 21º día de tratamiento , aunque pueden manifestarse mucho antes si hay antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina. Por ello, antes de comenzar la administración de bemiparina, se recomienda efectuar un recuento de plaquetas en el primer día de tratamiento y posteriormente de forma regular cada 3 o 4 días, y al final del tratamiento. En la práctica, el tratamiento deberá interrumpirse de forma inmediata y se iniciará una terapia alternativa, si se observa una reducción significativa de las plaquetas (30-50%) asociada con resultados positivos o desconocidos del test in-vitro de anticuerpos plaquetarios en presencia de bemiparina, otras HBPM y/o heparinas. Se han descrito con bemiparina, al igual que con otras heparinas, algunos casos de necrosis cutánea, precedida, a veces, por púrpura o lesiones eritematosas dolorosas (ver sección Reacciones adversas). En tales casos se aconseja suspender inmediatamente el tratamiento. En pacientes sometidos a anestesia epidural o espinal o a punción lumbar, la administración de heparina con fines profilácticos se ha asociado muy raramente a la aparición de hematomas epidurales o espinales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente (ver sección Reacciones adversas). Este riesgo se incrementa por el uso de catéteres epidurales o espinales para anestesia, la administración concomitante de medicamentos con acción sobre la coagulación como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción), y por las punciones traumáticas o repetidas. A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de heparina a dosis profilácticas y la inserción o retirada de un catéter espinal o epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto. La siguiente dosis de bemiparina deberá ser administrada al menos 4 hor as después de la extracción del catéter. La siguiente dosis deberá retrasarse hasta que la intervención quirúrgica haya finalizado. Si el paciente recibiera dosis de tratamiento de bemiparina sódica (115 UI/Kg una vez al día) sería necesario aumentar el tiempo de espera (24 horas). Si bajo criterio médico se decide administrar tratamiento anticoagulante durante un procedimiento anestésico espinal o epidural debe extremarse la vigilancia del p aciente y realizar controles frecuentes, para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor de espalda, déficit sensorial y motor (entumecimiento y debilidad de extremidades inferiores) y trastornos funcionales del intestino o vejiga. El personal de enfermería debe ser entrenado para

detectar tales signos y síntomas. Así mismo, se advertirá a los pacientes de que infor men inmediatamente al médico o personal de enfer mería si experimentan cualquiera de los síntomas antes descritos . Si se sospecha la aparición de algún signo o síntoma sugestivo de hematoma espinal o epidural, deben realizarse las pruebas diagnósticas con carácter de urgencia e iniciar un tratamiento urgente, incluyendo la descompresión medular. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se han realizado estudios de interacciones de bemiparina sódica con otros fár macos, por lo que la información de este apartado se deriva de los datos disponibles para otras heparinas de bajo peso molecular No se recomienda la administración concomitante de bemiparina con los siguientes fármacos: Antagonistas de la vitamina K salvo en la fase aguda del tratamiento de pacientes con enfermedad trombovenosa. Otros anticoagulantes, ácido acetilsalicílico, otros salicilatos y antiinflamatorios no esteroideos, ticlopidina, clopidogrel y otros agentes antiagregantes plaquetarios, glucocorticoides sistémicos y dextrano. Todos estos fármacos potencian el efecto farmacológico de bemiparina, ya que interfieren con los mecanismos de la coagulación y/o la función plaquetar, con el consiguiente incremento del riesgo de sangrado. Cuando sea imprescindible dicha asociación, deberá realizarse un cuidadoso control analítico y clínico . Los fármacos que incrementan la concentración de potasio sérico sólo se deberían tomar bajo super visión médica especial. La interacción de la heparina con la nitroglicerina intravenosa (que puede resultar en un descenso de su efi cacia), no debe descartarse en el caso de la bemiparina. **Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo: Los estudios en animales no han mostrado evidencia de efectos teratogénicos con el uso de bemiparina (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad sobre Ficha Técnica completa). No se dispone de datos relativos al uso de bemiparina en mujeres embarazadas. Por lo tanto, deberá administrarse con cuidado en este tipo de pacientes. Se desconoce si bemiparina atraviesa la barrera placentaria. Lactancia: No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de bemiparina en la leche materna. Por lo tanto, cuando sea necesario administrar HIBOR a mujeres lactantes, se les recomendará que eviten la lactancia **Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.** La influencia de HIBOR sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula. **Reacciones adversas.** La reacción adversa más frecuente es hematoma y/o equimosis en el lugar de la inyección, que ocurre aproximadamente en el 15% de los pacientes que reciben HIBOR. La aparición de osteoporosis se ha asociado con tratamientos a largo plazo con heparinas. Las reacciones adversas se indican por clasificación de órganos y sistemas y frecuencia: -Muy frecuentes (≥ 1/10). -Frecuentes (≥ 1/100 a <1/10). -Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100). -Raras (≥ 1/10.000 a <1/1.000). -Muy raras (<1/10.000). -Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). La frecuencia de reacciones adversas comunicadas con bemiparina es similar a las comunicadas con otras HBPMs y se cita a continuación.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Complicaciones hemorrágicas (piel, mucosas, heridas, tracto gastrointestinal y urogenital)	Trombocitopenia transitoria leve (tipo I) (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo)	Trombocitopenia grave (tipo II)(ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo)	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones alérgicas cutáneas (urticaria, prurito).	Reacciones anafilácticas (nauseas, vómitos, fiebre, disnea, broncoespasmo, edema de glotis, hipotensión, urticaria, prurito)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					Hiperpotasemia (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo)
Trastornos hepatobiliares		Elevación moderada y transitoria de los niveles de transaminasas (Aspartato aminotransferasa: AST, Alanino aminotransferasa: ALT) y gamma-glutamil transpeptidasa (GGT)			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Necrosis cutánea en el lugar de la inyección (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Equimosis, hematoma, y dolor en el lugar de la inyección			Hematomas espinales y epidurales tras anestesia epidural o espinal y punción lumbar. Estos hematomas han causado diferentes grados de déficit neurológico, incluyendo parálisis prolongada o permanente (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo)	

Sobredosis. El síntoma clínico principal de sobredosifi cación es la hemorragia. Si se produce hemorragia debe interrumpirse el tratamiento con bemiparina, dependiendo de la gravedad de la hemorragia y del riesgo de trombosis. Las hemorragias menores rara vez requieren tratamiento especifi co. En casos de hemorragia grave puede ser necesaria la utilización de sulfato de protamina. La neutralización de bemiparina con sulfato de protamina se ha estudiado en un sistema in-vitro e in-vivo , con el objeto de obser var la reducción de la actividad anti-Xa y su efecto sobre el tiempo parcial de tromboplastina activada (TPT A). El sulfato de protamina produce un descenso parcial de la actividad anti-Xa durante las 2 horas siguientes a su administración intravenosa, a una dosis de 1,4 mg de sulfato de protamina por cada 100 UI anti-Xa administradas. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Agente Antitrombótico, Grupo Heparinas. Código ATC: B01AB12. Antitrombóticos. Bemiparina sódica es una HBPM obtenida por despolimerización de heparina sódica de mucosa intestinal porcina. Su peso molecular (Pm) medio aproximado es de 3.600 daltons. El porcentaje de cadenas de Pm inferior a 2.000 daltons es menor del 35%, el porcentaje de cadenas de Pm entre 2.000 y 6.000 daltons está comprendido entre el 50% y el 75% y el porcentaje de cadenas de Pm superior a 6.000 daltons es menor del 15%. Su actividad anti-Xa está comprendida entre 80 y 120 UI anti-Xa por miligramo y su actividad anti-IIa está comprendida entre 5 y 20 UI anti-IIa por miligramo calculadas en relación a la sustancia seca. La relación entre las actividades anti-Xa y anti-IIa es aproximadamente de 8. En modelos de experimentación animal, bemiparina ha mostrado actividad antitrombótica y un moderado efecto hemorrágico . En humanos, bemiparina confirma su eficacia antitrombótica y no produce , a las dosis recomendadas, prolongación significativa de los tests globales de coagulación. **Propiedades farmacocinéticas.** Los parámetros farmacocinéticos de bemiparina han sido estudiados a partir de la evolución de la actividad anti-Xa plasmática. La determinación se efectúa por método amidolítico, de acuerdo al primer estándar internacional para heparinas de bajo peso molecular LMWH (NIBSC). Los procesos de absorción y eliminación siguen una cinética lineal, de orden 1. Absorción: tras la inyección por vía sc la absorción es rápida y se estima que la biodisponibilidad es del 96%.El efecto máximo anti-Xa a dosis profilácticas de 2.500 UI y 3.500 UI se observó entre 2 y 3 horas después de la inyección por vía sc de bemiparina, alcanzando valores de 0,34 ± (0,08) y 0,45 ± (0,07) UI anti-Xa/ml respectivamente, sin que se detectase actividad anti-IIa. El efecto máximo anti-Xa a dosis de tratamiento de 5.000 UI, 7.500 UI, 10.000 UI y 12.500 UI se observó entre 3 y 4 horas después de la inyección subcutánea de bemiparina, alcanzando valores de 0,54 ± (0,06), 1,22 ± (0,27), 1,42 ± (0,19) y 2,03 ± (0,25) UI anti-Xa/ml respectivamente, detectándose una actividad anti-IIa de 0,01 UI/ml a las dosis de 7.500 UI, 10.000 UI y 12.500 UI. Eliminación: bemiparina en el rango de dosis de 2.500 UI a 12.500 UI tiene una semivida aproximada entre 5 y 6 horas, lo que justifica su administración una vez al día. Hasta la fecha no hay datos sobre la unión a proteínas plasmáticas, metabolismo y excreción de bemiparina en humanos. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Agua para inyectables. **Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros . **Periodo de validez.** 2 años. Una vez abierto HIBOR debe utilizarse inmediatamente. **Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 25º C. No congelar. **Naturaleza y contenido del envase.** Jeringas precargadas desechables (vidrio Tipo I) con vástago de polipropileno, émbolo-tapón de elastómero de clorobutilo y aguja de acero inoxidable, con 0,2 ml, 0,3 ml, 0,4 ml y 0,5 ml de solución inyectable. Envases de 2, 10, 30 y 50 jeringas Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases **Precauciones especiales de eliminación.** Envase para un sólo uso Desechar cualquier fracción no utilizada del producto No administrar si el envase protector está dañado o abierto Sólo se utilizará si la solución se presenta transparente e incolora ligeramente amarillenta y exenta de partículas visibles La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI, S.A. Julián Camarillo, 35 - 28037 MADRID. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Abril 2013. **PRESENTACIÓN Y PRECIOS: HIBOR 2.500 UI/0,2 ml,** solución inyectable, envase con 2 jeringas precargadas de 0,2 ml, 6,29 € (IVA); envase con 10 jeringas precargadas de 0,2 ml,28,26 € (IVA); envase con 50 jeringas precargadas de 0,2 ml (envase clínico),93,09 € (IVA). **HIBOR 3.500 UI/0,2 ml,** solución inyectable, envase con 2 jeringas precargadas de 0,2 ml, 12,18 € (IVA); envase con 10 jeringas precargadas de 0,2 ml,54,58 € (IVA); envase con 30 jeringas precargadas de 0,2 ml,141,36 € (IVA); envase con 50 jeringas precargadas de 0,2 ml (envase clínico), 160,22 € (IVA). **HIBOR 5.000 UI/0,2 ml,** solución inyectable, envase con 2 jeringas precargadas de 0,2 ml, 28,68 € (IVA); envase con 10 jeringas precargadas de 0,2 ml, 143,28 € (IVA); envase con 30 jeringas precargadas de 0,2 ml, 300,34 € (IVA); envase con 50 jeringas precargadas de 0,2 ml (envase clínico), 418,39 € (IVA). **HIBOR 7.500 UI/0,3 ml,** solución inyectable, envase con 2 jeringas precargadas de 0,3 ml, 35,51 € (IVA); envase con 10 jeringas precargadas de 0,3 ml, 166,05 € (IVA); envase con 30 jeringas precargadas de 0,3 ml, 359,30 € (IVA); envase con 50 jeringas precargadas de 0,3 ml (envase clínico), 518,11 € (IVA). **HIBOR 10.000 UI/0,4 ml,** solución inyectable, envase con 2 jeringas precargadas de 0,4 ml, 44,91 € (IVA); envase con 10 jeringas precargadas de 0,4 ml, 197,33 € (IVA); envase con 30 jeringas precargadas de 0,4 ml,440,28 € (IVA); envase con 50 jeringas precargadas de 0,4 ml (envase clínico),655,08 € (IVA). **HIBOR 12.500 UI/0,5 ml**, solución inyectable, envase con 2 jeringas precargadas de 0,5 ml, 56,14 € (IVA); envase con 10 jeringas precargadas de 0,5 ml, 234,74 € (IVA); envase con 50 jeringas precargadas de 0,5 ml, 907,62 € (IVA). **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Dispensación con receta médica. Aportación reducida del beneficiario. **Antes de prescribir, consultar la Ficha Técnica completa.**

Ref. Bibliográficas: 1. www.aemps.gob.es/cima (Fecha de acceso: Marzo 2015). **2.** Ficha Técnica HIBOR® 2.500 UI, 3.500 UI, 5.000 UI, 7.500 UI, 10. 000 UI, 12.500 UI. **3.** Abad JI, Gómez-Outes A, Martínez-González J, Rocha E. A prospective observational study on the effectiveness and safety of bemiparin, first dose administered 6 h after knee or hip replacement surgery. Arch Orthop Trauma Surg 2007;127:665-70. **4.** Abad Rico JI, Lozano Sánchez FS, Rocha E. Clinical experience with bemiparin. Drugs. 2010 Dec 14;70 Suppl 2:25-33. **5.** Lozano FS, Sánchez-Fernández J, Santos JA, García-Alcovio J, Mateos R, González-Porras JR et al. Venous thromboembolism risk stratification and thromboprophylaxis with low molecular weight heparin in patient s undergoing major ambulatory surgery: an observational prospective study. Amb Surg 2010;16:5-11. **6.** Planés A. Review of bemiparin sodium --a new second-- generation low molecular weight heparin and its applications in venous thromboembolism. Expert Opin Pharmacother 2003;4(9):1551-1561.

Advancing Therapeutics, Improving Lives.

Desde hace más de 25 años Gilead investiga, desarrolla y comercializa medicamentos innovadores en áreas de salud cuyas necesidades terapéuticas no están cubiertas.

Nuestros medicamentos, ya sean comercializados o en desarrollo, incluyen tratamientos para diferentes áreas terapéuticas: VIH/sida, enfermedades hepáticas, cáncer, enfermedades inflamatorias y respiratorias y afecciones cardiovasculares.

Cada día nos esforzamos en transformar, simplificar y mejorar la calidad de vida de personas con enfermedades graves.

GILEAD

© 2015 Gilead Sciences, Inc.

Efectividad y seguridad de enzalutamida en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración

Fecha de recepción: 01/09/2017 - Fecha de aceptación: 31/01/2018

Cidoncha Muñoz I[1], Pérez Abanades M[2], Ibáñez Zurriaga A[2], Ramírez Herráiz E[2], Martínez Nieto C[2], Morell Baladrón A[2]
1 Residente 4º año en Farmacia Hospitalaria
2 Especialista en Farmacia Hospitalaria. Facultativo Especialista de Área
Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid (España)

RESUMEN
Objetivo: Evaluar la efectividad y seguridad de enzalutamida en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm).
Método: Estudio observacional retrospectivo de pacientes con CPRCm que iniciaron enzalutamida en cualquier línea de tratamiento entre enero 2015 y mayo 2016. Se recogieron variables demográficas, diagnósticas, terapéuticas y clínicas. Se evaluó la respuesta según la reducción del antígeno prostático específico con respecto al basal y supervivencia libre de progresión. Se registraron las reacciones adversas secundarias al tratamiento.
Resultados: 31 pacientes. Edad media: 77,68 (7,39) años. Mediana de antígeno prostático específico basal: 45,38 (16,8-153,8) ng/mL. La reducción de antígeno prostático específico fue ≥50% en 13 (43,33%) pacientes y >90% en 3 (23,07%). Se consideraron no respondedores 14 (56,66%) pacientes: 2 (14,28%) por reducción del antígeno prostático específico entre el 30-50% y 12 (85,71%) por progresión de la enfermedad, con elevación de antígeno prostático específico durante el tratamiento. La mediana de supervivencia libre de progresión fue 9 meses (IC95% 5,99-12,01). Efectos adversos más comunes: cefaleas (70,97%), fatiga (67,74%), hipertensión arterial (50,84%), eventos óseos (41,93%), de los cuales 46,15% fueron por tratamiento radioterápico para cáncer de próstata, 30,77% por compresión de la médula espinal, 15,38% por fractura ósea y 7,69% por cirugía ósea, y crisis epilépticas (16,13%), siendo el 40% de novo, 40% secundarias a ictus y 20% secundarias a lesión cerebral subyacente.
Conclusiones: Enzalutamida es un fármaco bien tolerado con actividad en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. Se postula como alternativa terapéutica en dicha patología.

Palabras clave: **Enzalutamida, resistente a la castración, neoplasia prostática.**

Correspondencia:
Isabel Cidoncha Muñoz
Diego de León, 62
28006 Madrid
Correo electrónico: isabel.cidoncha@salud.madrid.org

Effectiveness and safety of enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer

SUMMARY

Objectives: To analyze the effectiveness and safety of enzalutamide in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPCm).

Material and methods: Retrospective observational study of patients diagnosed with CRPCm who initiated enzalutamide in any treatment line since January 2015 to May 2016. Demographic, diagnostic, therapeutic and clinical variables were collected. The response was evaluated according to the reduction of prostate-specific antigen levels from baseline and progression free survival. All side effects secondary to treatment were reported.

Results: 31 patients were included, with a median age of 77.68 (7.39) years. The prostate-specific antigen basal median was 45.38 (16.8-153.8) ng/mL. The reduction of prostate-specific antigen basal was ≥50% in 13 (43.33%) patients and >90% in 3 (23.07%). 14 (56.66%) patients were considered as non-responders: 2 (14.28%) patients had reduction of prostate-specific antigen levels from 30-50% and 12 (85.71%) had progressive disease, with an increase in prostate-specific antigen levels during the treatment. The median progression free survival was 9 months (IC95% 5.99-12.01). The most common side effects were headache (70.97%), fatigue (67.74%), arterial hypertension (50.84%), skeletal-related events (41.93%): 46.15% were due to treatment of radiation for prostate cancer, 30.77% were due to spinal cord compression, 15.38% were due to bone fracture and 7.69% were due to bone surgery, and epileptic seizures (16.13%): 40% were de novo, 40% were secondary to ischemic stroke and 20% secondary to underlying brain injury.

Conclusions: Enzalutamide extends progression free survival and is associated with robust response rates and quality of life benefits in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. Is postulated as alternative in this pathology.

Key Words: **Enzalutamide, prostatic neoplasms, castration resistant.**

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CP) es la neoplasia más frecuente en la población masculina occidental[1]. Con respecto a la población general, se estima que en 2014 se sigue manteniendo como quinta causa de fallecimiento por cáncer en España, con 5.855 casos, con una edad media de fallecimiento de 75,06 años[2].

Existe una correlación directa entre la incidencia de cáncer de próstata y la edad, de tal modo que la mayoría de los casos corresponden a varones con más de 65 años. Según los datos publicados por el Ministerio de Sanidad y Política Social (2009), la tasa de mortalidad por cáncer de próstata en hombres con edad avanzada (igual o mayor a 75 años) fue de 293,8 casos por 100.000 habitantes en el año 2007[3].

Estos datos reflejan la necesidad de incorporar nuevos fármacos a los esquemas terapéuticos clásicos, con el objetivo de aumentar tanto la esperanza como la calidad de vida de los pacientes diagnosticados.

Con respecto al tratamiento farmacológico, la terapia hormonal basada en el bloqueo androgénico es desde hace décadas la primera línea de tratamiento en el cáncer de próstata avanzado. Los fármacos más usados son los análogos de hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) y los antiandrógenos. En la mayoría de los pacientes dicho bloqueo consigue la disminución de la concentración del antígeno prostático específico (PSA), el alivio de los síntomas y la regresión del tumor[4,5].

Cuando en estos pacientes el valor de PSA vuelve a aumentar de manera progresiva y continuada, se deben valorar otros tratamientos, ya que se considera que se ha desarrollado una resistencia a la supresión androgénica tradicional[5].

Las guías clínicas de la Asociación Europea de Urología (EAU) definen el CPRC como aquel que presenta testosterona sérica en niveles de castración (<50 ng/ml o 1,7 nmol/L) y, además, uno de los siguientes criterios:

- Progresión bioquímica: tres elevaciones consecutivas de PSA, separadas por una semana, resultando en dos incrementos por encima del 50% del nadir, con un PSA final >2 ng/ml, habiendo suprimido el requisito de realizar al menos una segunda maniobra hormonal[6].

- Progresión radiológica: progresión ósea por gammagrafía (dos o más lesiones) o progresión de lesiones de tejidos blandos según los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)[7].

El conocimiento de los mecanismos implicados en el desarrollo de CPRC sigue siendo controvertido[8,9]. Se cree que una alteración en la señalización normal de andrógenos es fundamental para la patogénesis del CPRC.

Gracias al estudio AFFIRM, ensayo clínico en fase 3, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo, la EMA aprobó en 2013 el tratamiento con enzalutamida en pacientes con CPRCm que habían recibido quimioterapia previa. Este ensayo asignó al azar 1.199 pacientes con una proporción 2:1 a enzalutamida 160 mg diarios o placebo. Los pacientes habían progresado a docetaxel de acuerdo con los criterios PCWG2. La administración de corticoides no era obligatoria pero se administró en un 30% de los pacientes. Después de una mediana de seguimiento de 14,4 meses, la mediana de supervivencia global en el grupo de enzalutamida fue de 18,4 meses frente a 13,6 en el grupo placebo (HR=0,63; p<0,001)[10,11]. La disminución confirmada de PSA del 50% o 90% fue del 52,5% y 23,9%, respectivamente, en los pacientes tratados con enzalutamida y del 1,5% y 0,9%, respectivamente, en los que recibieron placebo (p<0,0001). No hubo diferencias en cuanto a los efectos secundarios en ambos grupos, con una menor incidencia de efectos adversos grado 3-4 en el brazo de enzalutamida. Hubo una incidencia de convulsiones del 0,6% en el grupo de enzalutamida, no produciéndose en el grupo placebo.

El estudio PREVAIL es un ensayo clínico en fase 3 que compara enzalutamida frente a placebo en 1.717 pacientes con CPRCm asintomáticos o levemente sintomáticos que no habían recibido quimioterapia previamente[12]. Las variables principales fueron la supervivencia global y la

supervivencia libre de progresión radiológica. La mediana de SLP no se alcanzó (IC del 95%: 13,8; no alcanzado) en el grupo tratado con enzalutamida y fue de 3,9 meses (IC del 95%: 3,7; 5,4) en el grupo tratado con placebo. El análisis definitivo de los resultados muestra un beneficio significativo de enzalutamida, frente a placebo, en la supervivencia global: 35,3 meses con enzalutamida frente a 31,3 meses con placebo (HR=0,77; p<0,0002). Los pacientes que recibieron enzalutamida demostraron una tasa de respuesta total del PSA significativamente superior (definida como una reducción ≥50% desde el inicio), en comparación con los pacientes que recibieron placebo, 78,0% frente al 3,5% (diferencia=74,5%, p<0,0001).

El estudio de Bradising y colaboradores demuestra que el porcentaje de respuestas que se obtiene administrando enzalutamida en cuarta o quinta línea (23% respondedores) en pacientes pretratados con quimioterapia diagnosticados de CPRCm es comparable con el que se obtiene administrando enzalutamida en tercera línea[13].

El perfil de seguridad de enzalutamida evaluado en la indicación de pacientes expuestos a docetaxel se basó principalmente en el estudio pivotal AFFIRM (800 pacientes tratados con enzalutamida y 399 pacientes tratados con placebo). Los efectos adversos más frecuentes en el grupo de enzalutamida *vs.* placebo fueron fatiga (33,6% *vs.* 29,1%), diarrea (21,4% *vs.* 17,5%), sofocos (20,3% *vs.* 10,3%), artralgia (19% *vs.* 17,3%), edema periférico (15,3% *vs.* 13,3%), dolor musculoesquelético (14,5% *vs.* 11,5%), cefalea (11,6% *vs.* 5,5%), disnea (9,9% *vs.* a 9,8%), debilidad muscular (9,3% *vs.* 6,8%), insomnio (8,8% *vs.* 6%), mareos (6,9% *vs.* a 5,5%), hematuria (6,5% *vs.* 4,5%), hipertensión (6,1% *vs.* 2,8%) y crisis epilépticas (0,8% *vs.* 0%)[11].

En relación a los pacientes no expuestos a docetaxel, el estudio fase III PREVAIL es la principal fuente de datos a la hora de describir el perfil de seguridad de enzalutamida[12]. En este estudio la mayoría de pacientes experimentó al menos un acontecimiento adverso (97% *vs.* 93% enzalutamida, placebo respectivamente). No se observaron diferencias entre enzalutamida y placebo en el estudio PREVAIL en cuanto a las alucinaciones, en cambio en el estudio AFFIRM con pacientes pretratados con docetaxel sí las hubo. Tampoco se observaron diferencias en cuanto a la aparición de convulsiones (0,1% en ambos brazos del estudio), sin que tampoco puedan explicarse estas diferencias entre los dos estudios pivotales que avalan ambas indicaciones. Podría deberse a que los pacientes pudieran estar mejor identificados en el estudio PREVAIL, pero sigue siendo una reacción adversa relacionada con el medicamento teniendo en cuenta los datos preclínicos, el mecanismo de acción y una relación dosis-respuesta. Se han asociado casos de trastornos cognitivos al tratamiento con enzalutamida, si bien son poco frecuentes. Las reacciones adversas más frecuentemente descritas fueron diarrea, estreñimiento, fatiga, astenia, edema periférico, disgeusia, cefalea, sofocos e hipertensión.

El objetivo del estudio es evaluar la efectividad y seguridad de enzalutamida en el tratamiento de CPRCm.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de CPRCm que iniciaron tratamiento con enzalutamida en cualquier línea de tratamiento entre enero 2015 y mayo 2016, realizando su seguimiento hasta noviembre 2016. Para la identificación de los pacientes y la recogida de datos se utilizó el programa de dispensación a pacientes externos Dominion® y la historia clínica Hygeia®. Variables recogidas: demográficas (edad y sexo), diagnósticas (escala de Gleason en base al grado histopatológico y localización de metástasis), terapéuticas (fármacos recibidos anteriormente, línea de tratamiento al iniciar enzalutamida, duración del tratamiento y motivo de suspensión del mismo) y analíticas (grado de reducción de PSA). Con la función de objetivar la capacidad funcional de los pacientes se utilizó la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) tanto al inicio del tratamiento como al finalizar el seguimiento. Se evaluó la respuesta, mediante los niveles de PSA total, considerándose pacientes respondedores aquellos con una reducción del PSA igual o superior al 50% con respecto al valor basal a las 12 semanas de tratamiento, y la SLP. Para evaluar la seguridad se registraron todos los efectos secundarios recogidos en la historia clínica de los pacientes según los estándares de la Common Terminology Criteria for Adverse Events versión 4.0 (CTCAE). Se consideró evento óseo el tratamiento de radioterapia o cirugía ósea para el cáncer de próstata, fractura ósea patológica o compresión de la médula espinal.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa informático SPSS versión 15.0 (Statistical Product and Service Solutions). Para los contrastes de hipótesis e intervalos de confianza se consideró un nivel de confianza del 95%. Los datos se analizaron globalmente, además de realizarse un análisis en función de si habían recibido tratamiento previo con docetaxel o no. Para la descripción de variables cuantitativas se utilizaron la media y desviación estándar para las variables con distribución normal, y la mediana y el rango intercuartílico para las de distribución no normal. Para la descripción de variables cualitativas, se utilizaron el número y porcentaje de pacientes. Para los casos en que se debe contrastar grupos de variables se utilizó la prueba estadística t-student o ANOVA si la variable cuantitativa sigue una distribución normal. Para las variables cualitativas se empleó el test de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher según el tipo de datos. Se asumió significación estadística para valores p<0,05. Se realizó un estudio de la supervivencia libre de progresión mediante curvas de Kaplan-Meier y regresión de Cox. Para evaluar el perfil de seguridad se describieron todos los datos de tolerabilidad al tratamiento. Todos los acontecimientos adversos fueron descritos y tabulados.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio recibieron enzalutamida 31 pacientes, con una media de edad de 77,68 (7,39) años, todos diagnosticados de CPRCm. Según la clasificación de Gleason, 30 (96,78%) pacientes presentaban una marcada anaplasia (Gleason 7-10). Con referencia a la localización metastásica de las lesiones, 11 (35,48%) pacientes presentaban metástasis óseas únicamente, 6 (19,35%) metástasis óseas y ganglionares, 4 (17,4%) metástasis a nivel óseo y visceral, 4 (12,9 %) metástasis viscerales, 3 (9,68%) metástasis ganglionares exclusivamente y 3

(9,68%) metástasis ganglionares y viscerales. Del total, 26 (83,87%) pacientes recibieron castración química completa con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y con un fármaco antiandrógeno y 5 (16,13%) pacientes únicamente con análogos de la GnRH. La castración quirúrgica fue una intervención realizada solo en 2 (6,45%) pacientes. La mediana de PSA basal era de 45,38 (16,8-153,8) ng/mL. En el momento de iniciar tratamiento con enzalutamida, el *performance status* en base a la escala ECOG era de 0 en 6 (19,35%) pacientes, de 1 en 17 (54,83%) y de 2 en los 8 (25,8%) restantes. El 25,8% recibieron tratamiento quimioterápico con taxanos como primera línea del tratamiento del CPRCm, siendo docetaxel el único fármaco utilizado (100%).

Las características basales al inicio de tratamiento en función de si habían recibido o no tratamiento previo con docetaxel se muestran en la tabla 1.

La pauta que recibieron todos los pacientes fue de 160 mg cada 24 horas. El 58,06% de los pacientes recibieron enzalutamida como primera línea de tratamiento, el 25,80% como segunda y el 16,13% como tercera línea.

Al finalizar el tratamiento, 2 (6,45%) pacientes tuvieron un ECOG 0, 12 (38,70%) un ECOG 1, 14 (45,16%) un ECOG 2, 1 (3,22%) un ECOG 3 y 2 (6,45%) fallecieron durante el tratamiento (ECOG 5).

Con respecto a la respuesta al tratamiento con enzalutamida fueron evaluables 30 (96,77%) de 31 pacientes, por no disponer de registro de los valores de PSA durante el tratamiento de uno de los pacientes. Se consiguió una reducción del PSA mayor o igual al 50% en 13 (43,33%) pacientes y superior al 90% en 3 (23,07%) pacientes. Se consideraron no respondedores 14 (46,66%) pacientes: 2 (11,76%) tuvieron una reducción del PSA entre el 30 y el 50% y 12 (85,71%) presentaron progresión de la enfermedad, con una subida de PSA durante el tratamiento con enzalutamida en comparación con el valor basal.

En la figura 1 se muestra el porcentaje de pacientes que respondieron en función del tratamiento previo con docetaxel, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p=0,657).

La mediana de SLP fue de 9 meses (IC95% 5,99-12,01). Como se observa en la figura 2, el grupo que había recibido docetaxel previo tiene una mediana de SLP de 7 meses (IC95% 0,00-15,98) y el grupo que no lo había recibido de 10 meses (IC95% 6,42-13,58), no encontrando diferencias estadísticamente significativas (HR 1,47 IC95% 0,46-4,12, p=0,522).

En cuanto a la evaluación de la seguridad, los efectos adversos de grado 1-2 observados fueron: cefaleas en 22 (70,97%) pacientes, fatiga en 21 (67,74%), subida de la tensión arterial en 16 (50,84%), eventos óseos en 13 (41,93%), de los cuales 46,15% fueron debidos a tratamiento de radioterapia para cáncer de próstata, 30,77% por compresión de la médula espinal, 15,38% por fractura ósea patológica y 7,69% por cirugía ósea, y crisis epilépticas en 5 (16,13%) pacientes, siendo el 40% de las mismas crisis epilépticas de novo, 40% secundarias a ictus y 20% secundarias a una lesión cerebral subyacente (Figura 3). Todas estas reacciones adversas fueron clínicamente manejables.

Tabla 1

	Pre-docetaxel (n=23)	Post-docetaxel (n=8)	Valor de p
Edad*	79,09 (6,71)	73,63 (8,231)	0,071
Marcada anaplasia (Gleason 7-10)**	22 (95,65)	8 (100)	1,000
ECOG**			
0	2 (8,69)	4 (50)	
1	14 (60,87)	3 (37,5)	0,038
2	7 (30,43)	1 (12,5)	
Localización de metástasis**			
Óseas	10 (43,48)	1 (12,5)	
Óseas y viscerales	4 (17,4)	0 (0)	
Óseas y ganglionares	5 (21,74)	1 (12,5)	
Óseas, viscerales y ganglionares	0 (0)	0 (0)	0,013
Ganglionares	0 (0)	3 (37,5)	
Viscerales	3 (13,04)	1 (12,5)	
Ganglionares y viscerales	1 (4,35)	2 (25)	
PSA basal***	44,9 (14,9-87,5)	104,55 (19,63-726,5)	0,299

*: expresado en media y desviación típica; **: expresado en número (porcentaje); ***: expresado en mediana y rango intercuartílico.

Figura 1
Porcentaje de pacientes que respondieron en función de tratamiento previo con docetaxel

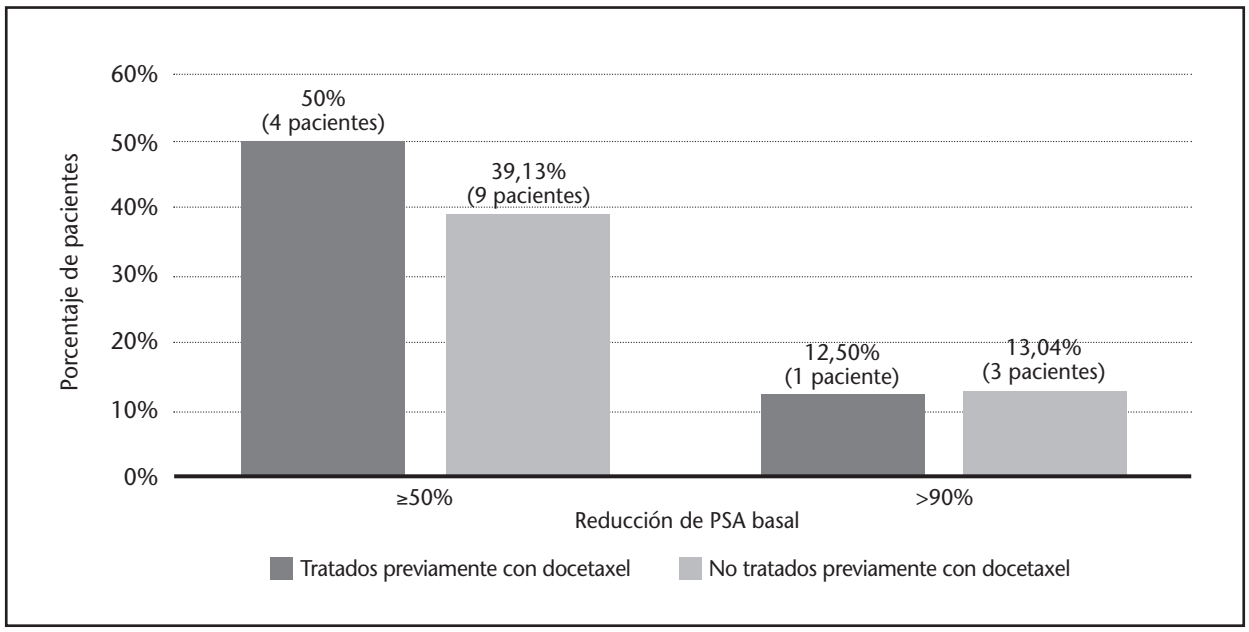
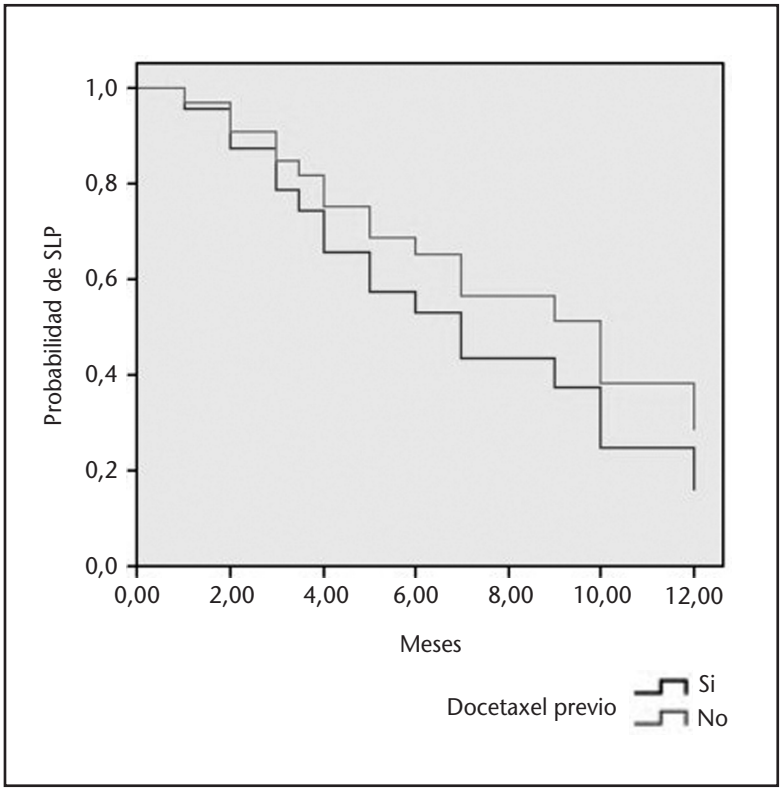


Figura 2
Curvas de probabilidad de SLP



DISCUSIÓN

Enzalutamida está indicada en hombres adultos con CPRCm que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada, y en aquellos pacientes cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel[14]. En nuestro estudio resultaron ser 8 pacientes tratados previamente con docetaxel y 23 que no habían recibido quimioterapia previa. El tratamiento se mantuvo hasta progresión de la enfermedad (evidencia de progresión radiológica, evento óseo o progresión clínica).

Con respecto a la capacidad funcional, el *performance status* al inicio de tratamiento de los pacientes incluidos fue similar al de los estudios de Bradising *et al.*[13] y AFFIRM[11]; mientras que en el actual estudio el 74,19% de los pacientes tenían un ECOG entre 0 y 1, el 25,8% tenían un ECOG de 2 y ningún paciente presentó ECOG de 3, en el trabajo de Badrising *et al.*[13] un 68% de pacientes presenta un ECOG entre 0 y 1, un 27% presenta un ECOG de 2 y un 5% de 3. En el ensayo AFFIRM, la situación funcional de acuerdo a la clasificación ECOG fue de 0-1 en el 91,5% y 2 en el 8,5% de pacientes. En el estudio PREVAIL[12] se requería que todos los pacientes incluidos tuvieran un ECOG 0-1.

Con respecto a la efectividad, un 50% de los pacientes que había recibido previamente docetaxel experimentó una disminución igual o superior al 50% en los niveles de PSA, porcentaje similar al obtenido en el estudio de Cicero *et al.*[15], en el que un 42,3% de los pacientes experimentaron disminución de PSA. Este resultado es ligeramente inferior al obtenido en el estudio AFFIRM[11], que es del 54%. En cambio, es superior al obtenido en el estudio de Badrising *et al.*[13] (50% *vs.* 23%). Posiblemente, la mayor efecti-

vidad observada en nuestro estudio fue debida a que nuestra población presentaba un estadio menos avanzado de la enfermedad con respecto al estudio de Badrising *et al.*[13], tanto es así que la mediana de PSA basal fue de 45,38 ng/mL en nuestro caso en comparación con una mediana de PSA basal de 463 ng/mL en el estudio anteriormente mencionado. En el grupo que no había recibido docetaxel previamente, un 39,13% de los pacientes experimentó una disminución igual o superior al 50% en los niveles de PSA. Este resultado es inferior al obtenido en el estudio PREVAIL[12], que es de un 78%. Esto puede ser debido a que en el estudio PREVAIL[12] se requería que los pacientes incluidos tuvieran un estado funcional ECOG 0-1 y, en nuestro caso, un 25,8% de los pacientes ya presentaban un ECOG de 2 al inicio de tratamiento con enzalutamida. Este peor estado funcional basal podría tener influencia en la menor respuesta observada en nuestro estudio.

La mediana de SLP en nuestro estudio fue de 9 meses, en concordancia con la obtenida en el estudio de Cicero *et al.*[15], que fue de 8,3 meses.

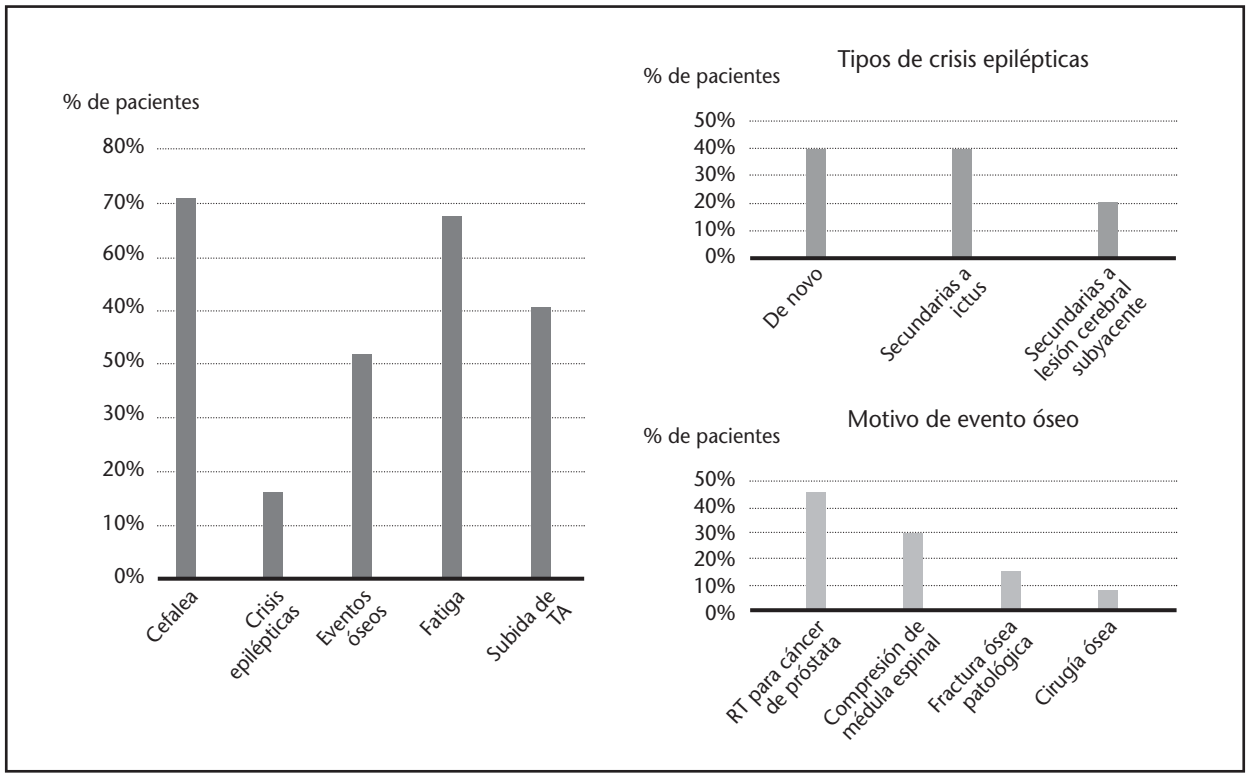
En cuanto a la seguridad, enzalutamida puede considerarse un fármaco bien tolerado. La frecuencia de aparición y tipo de efectos adversos fueron similares a los reportados en los estudios AFFIRM[11], PREVAIL[12] y Badrising *et al.*[13], siendo la fatiga la reacción adversa medicamentosa más prevalente, observada en un 67,74% de pacientes. En los estudios AFFIRM[11] Y PREVAIL[12] el 0,8% y el 0,1% de pacientes respectivamente presentaron una crisis epiléptica, porcentajes muy inferiores si los comparamos con nuestro estudio, en el que un 16,13% de pacientes sufrió una crisis epiléptica, posiblemente debido a que estos pacientes llevaban prescrito tramadol concomitante, pudiendo reducir el umbral epiléptico y aumentado así el riesgo de sufrir crisis epilépticas[16]. Enzalutamida, en nuestro estudio, produjo eventos óseos en un 41,93% de pacientes, de los cuales un 46,15% fueron radiación en el hueso, 30,77% fueron compresión de la médula espinal, 15,38% fractura ósea patológica y 7,69% cirugía ósea, resultados comparables a los obtenidos en el estudio PREVAIL[12], en el que un 66,3% fueron radiación en el hueso, un 13,5% fueron compresión de la médula espinal, un 11,9% fractura ósea patológica y 3,7% cirugía ósea.

Nuestros resultados están en línea con los reportados en la literatura. La principal limitación es que se trata de un estudio retrospectivo con información extraída de la historia clínica informatizada de los pacientes, con un periodo de seguimiento corto y realizado en un único centro, con un tamaño muestral pequeño, a diferencia de los ensayos AFFIRM[11], PREVAIL[12] y Bradising *et al.*[13], multicéntricos, donde el número de pacientes es de 1.199, 1.717 y 109, respectivamente. Además, este estudio incluye pacientes con enzalutamida en diferentes líneas de tratamiento, por lo que la población carece de homogeneidad en cuanto a respuesta se refiere. Estos hechos podrían influir en las leves diferencias apreciadas en cuanto a resultados obtenidos.

CONCLUSIONES

Enzalutamida ha demostrado ser un fármaco eficaz para el tratamiento del CPRCm. Es un fármaco bien tolerado, con aparición de cefaleas y fatiga como efectos adversos más prevalentes. Los resultados del presente estudio están en línea con los ensayos clínicos publicados que han posicionado la enzalutamida, por su eficacia y seguridad, como una alternativa para el tratamiento del CPRCm, pre o postquimioterapia, con la ventaja añadida de su administración por vía oral.

Figura 3
Efectos adversos



Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alcaraz A, Medina R, Maroto P, Climent M, Castellano D, Carles J. Cáncer de próstata resistente a castración: ¿hacia dónde vamos? Actas Urológicas Españolas 2012;36(6):367-74.
2. Seom.org [Acceso junio 2017]. Disponible en: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_en_Esp_2017.pdf.
3. Regidor E, Gutiérrez-Fisac JL, Alfaro M. Indicadores de Salud 2009. Evolución de los indicadores del estado de salud en España y su magnitud en el contexto de la Unión Europea. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social, 2009. [Acceso Febrero 2012]. Disponible en: http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/docs/Indicadores2009.pdf.
4. Carballido Rodríguez J. Cáncer de próstata avanzado. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 1998;22(2):33-43.
5. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Mottet N, et al. Guía clínica sobre el cáncer de próstata. Asociación Europea de Urología 2010.
6. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Van Der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cáncer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cáncer. Eur Urol. 2014;65:467-79.
7. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz, D. Sargent, R. Ford, et al. New response evaluation criteria in solids tumours: revised RECIST guideline (versión 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228-47.
8. Chi KN, Bjartell A, Dearnaley D, Saad F, Schröder FH, Sternberg C, et al. Castration-resistant prostate cáncer: from new pathophysiology to new treatment targets. Eur Urol. 2009;56:594-605.
9. Attard G, Cooper CS, de Bono JS. Steroid hormone receptors in prostate cáncer: a hard habit to break? Cancer Cell. 2009;16:458-62.
10. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M-E, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med. 2012;367(13):1187-97.
11. Sternberg CN, de Bono JS, Chi KN, Fizazi K, Mulders P, Cerbone L, et al. Improved outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: results from the phase III AFFIRM trial. Ann Oncol. 2014;25(2):429-34.
12. Beer TM, Armstrong AJ, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P, Loriot Y, et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naive metastatic prostate cancer (mCRPC): Results of phase III PREVAIL study. J Clin Oncol. 2014;32(4s):abstr LBA1.
13. Badrising SK, Van der Noort V, Hamberg P, Coenen J L.L.M, Aarts MJ, Van Oort IM. Enzalutamide as a Fourth- or Fifth-Line Treatment Option for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Oncology 2016.
14. Ficha técnica de Xtandi®. [Acceso Diciembre 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002639/WC500144996.pdf.
15. Cicero G, De Luca R, Dorangricchia P, Dieli F. The clinical efficacy of enzalutamide in metastatic prostate cáncer: prospective single-center study. Anticancer Res. 2017 Mar;37(3):1475-80.
16. Ficha técnica de Adolonta®. [Acceso Junio 2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/59086/FichaTecnica_59086.html.pdf.

abbvie

LA INNOVACIÓN Y LA CIENCIA, NUESTRA PASIÓN. MEJORAR LA SALUD DE LAS PERSONAS, NUESTRA RAZÓN DE SER.

AbbVie nace como una compañía biofarmacéutica de vanguardia que aúna el espíritu innovador de la biotecnología con la solidez de una compañía farmacéutica.

La pasión impulsa nuestra ciencia, permitiéndonos desarrollar nuevos tratamientos capaces de mejorar la salud de las personas.

Porque cada vida es importante, trabajamos para estar a la altura.

www.abbvie.es

PERSONAS. PASIÓN. POSIBILIDADES.

Impacto económico de la utilización de trastuzumab subcutáneo en un hospital de tercer nivel

Fecha de recepción: 20/09/2017 - Fecha de aceptación: 22/11/2017

Lázaro Cebas A, Cortijo Cascajares S, Goyache Goñi MP, Ferrari Piquero JM
Servicio de Farmacia. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid (España)

RESUMEN

Objetivos: Determinar los costes derivados del uso de las formulaciones intravenosa (iv) y subcutánea (sc) de trastuzumab y realizar un análisis de costes en 3 escenarios diferentes: antes de la introducción de trastuzumab sc, actualmente con un empleo de la formulación sc del 70% y por último en un escenario en el que se aumentase el uso de la formulación sc hasta el 90%.

Métodos: Estudio de corte transversal realizado durante 2016. Se recogieron variables demográficas y terapéuticas. Para el análisis de costes se consideraron costes directos (farmacológicos, material fungible y personal sanitario) e indirectos (pérdida de productividad laboral). Para el cálculo del coste farmacológico de la administración iv, se consideró un "vial sharing" del 90%.

Resultados: 153 pacientes (110 con cáncer de mama precoz (CMp) y 43 con cáncer de mama metastásico (CMm)) fueron tratadas con trastuzumab en 2016. La media de ciclos recibidos fue de 7,37±4,06 en CMp, 8,32±5,44 en CMm en primera línea y 6,21±5,89 en CMm en líneas sucesivas. Partiendo del escenario inicial en el que el 100% de los pacientes eran tratados con trastuzumab iv el empleo de la formulación sc ha supuesto un ahorro de 128.583,00 € anuales. El ahorro anual que se podría conseguir aumentando el uso de la formulación sc hasta el 90% sería de 36.738,00 €.

Conclusiones: El uso de trastuzumab sc ha supuesto un ahorro considerable dado los costes directos e indirectos. El ahorro se podría incrementar con el aumento del uso de la formulación sc respecto a la iv.

Palabras clave: **Subcutáneo, trastuzumab, cáncer de mama, uso de recursos.**

Economic impact of the use of subcutaneous trastuzumab in a third level hospital

SUMMARY

Objectives: To determine the costs derived from the use of the intravenous (iv) and subcutaneous (sc) formulations of trastuzumab and to perform a cost analysis in 3 different scenarios: before the introduction of sc trastuzumab, currently with a 70% use of the sc formulation and finally a scenario in which the use of the sc formulation was increased to 90%.

Materials and methods: A cross-sectional study carried out during 2016. Demographic and therapeutic variables were collected. To perform the cost analysis, direct (pharmacological, consumables and health personnel) and indirect (loss of labour productivity) costs were considered. A vial sharing of 90% was considered to calculate the pharmacological cost of the iv administration.

Results: 153 patients (110 with early breast cancer and 43 with metastatic breast cancer) were treated with trastuzumab during 2016. The mean number of cycles received were 7.37±4.06 in early breast cancer, 8.32±5.44 in first line metastatic breast cancer and 6.21±5.89 in successive lines of metastatic breast cancer. Compared to the initial scenario in which the 100% of the patients were treated with IV trastuzumab, the use of the sc formulation has resulted in a total annual savings of € 128,583.00. The annual savings that could be achieved by increasing the use of the sc formulation to 90% would be € 36,738.00.

Conclusions: The use of sc trastuzumab has resulted in considerable savings considering direct and indirect costs. The savings could be increased by raising the use of the SC formulation with respect to the IV.

Key Words: **Subcutaneous, trastuzumab, breast cancer, resource use.**

Correspondencia:
Andrea Lázaro Cebas
Hospital Universitario 12 de Octubre
(Servicio de Farmacia)
Avda. Córdoba, s/n
28041 Madrid
Correo electrónico: andrealazarocebas@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en las mujeres en todo el mundo[1], suponiendo en España el 29% de todos los cánceres en las mujeres[2]. El 15-20% de este tipo de cánceres sobreexpresan el receptor HER2, diana de acción del trastuzumab[3]. El trastuzumab se comercializó por primera vez en España en el año 2000 con el nombre de Herceptin®. Desde entonces se ha administrado vía intravenosa (iv), con una primera dosis de carga de 8 mg/kg seguida de dosis de 6 mg/kg administradas cada 21 días[4]. En septiembre de 2013 la nueva formulación de administración subcutánea (sc) de trastuzumab fue autorizada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), estando disponible en España desde diciembre de 2014. Esta nueva formulación es administrada también cada 21 días pero a diferencia de la administración intravenosa, ésta se realiza a dosis fija de 600 mg sin ser necesaria una dosis de carga[4].

El vial de Herceptin® iv es un liofilizado que contiene una dosis de 150 mg. Para la preparación los viales deben reconstituirse con 7,2 mL de agua para inyectable y posteriormente la dosis prescrita debe diluirse en un suero fisiológico de 250 mL. Este proceso de preparación tiene una duración de 10 minutos aproximadamente. Herceptin® sc es un vial que contiene 600 mg de trastuzumab y hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20) en un volumen de 5 mL listo para ser administrado. La preparación se realiza cargando el contenido del vial en una jeringa mediante un sistema cerrado de trasferencia de fármacos citostáticos, siendo el tiempo de preparación de unos 2 minutos. Los tiempos de administración para la formulación iv son de 90 minutos para la primera dosis y de 30 minutos para las sucesivas; en el caso de la formulación sc la administración se realiza en 5 minutos[4].

Distintos estudios se han realizado durante el desarrollo de la formulación subcutánea de trastuzumab. Estudios farmacocinéticos, en los que se determinó la dosis de trastuzumab sc equivalente a la dosis iv y se demostró una exposición equivalente a trastuzumab en el organismo con ambas formulaciones[5-7]. El estudio Hannah, estudio pivotal de fase III con el que se obtuvo la aprobación de la formulación sc por parte de la EMA al demostrar la no inferioridad frente a la formulación iv[8,9]. Posteriormente, tras la aprobación, se han realizado estudios como el PrefHer y el MetaspHer en los que pacientes tanto en tratamiento adyuvante como en enfermedad metastásica han indicado una elevada preferencia por la formulación subcutánea[10,11]. Paralelamente al estudio PrefHER se realizó un estudio de minimización de costes en el que se observó que con el empleo de la formulación subcutánea se conseguía un ahorro de tiempo de 55 minutos en la sala de tratamiento y de 17 minutos por parte del personal de elaboración y de administración por cada dosis de trastuzumab[12]. En el subgrupo de hospitales españoles también se observó esta tendencia y teniendo en cuenta costes directos e indirectos se estimó un ahorro 1.132,43 € por cada tratamiento adyuante completo (18 ciclos) empleando la formulación subcutánea[13].

En un estudio previo realizado también en el Hospital Universitario 12 de Octubre, se analizó el ahorro derivado del uso de la formulación subcutánea considerando tanto costes directos de adquisición del fármaco como de material fungible. El ahorro estimado durante un año fue de 69.747 €, sin embargo no se pudieron considerar en el cálculo ni los costes del personal sanitario ni los costes indirectos[14]. Por este motivo realizamos un estudio cuyo objetivo fue cuantificar tanto los costes directos como los indirectos derivados del uso de las formulaciones intravenosa y subcutánea y realizar un análisis de costes en 3 escenarios diferentes: el primero antes de la introducción de trastuzumab sc, el segundo actualmente con el empleo de un 70% de trastuzumab sc respecto al total de trastuzumab y el tercero un escenario potencial en el que se aumentase el uso de la formulación sc hasta el 90%.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo y transversal durante el año 2016 en el que se incluyeron todos los pacientes en tratamiento con trastuzumab intravenoso y subcutáneo. La identificación de pacientes y la recogida de variables se realizó con el programa de prescripción electrónica Oncofarm®.

Se recogieron las siguientes variables de los pacientes: demográficas (edad, sexo y peso) y terapéuticas (indicación del tratamiento: cáncer de mama precoz HER2 positivo o cáncer de mama metastásico HER2 positivo (primera línea o sucesivas)).

Para el análisis de costes se consideraron tanto los costes directos (farmacológicos, de material fungible y costes del personal sanitario) como indirectos (pérdida de productividad laboral).

Costes farmacológicos: se consideraron los costes de ambas formulaciones expresados en PVL financiado (507,04 € trastuzumab 150 mg iv y 1.275,00 € trastuzumab 600 mg sc). Para el cálculo del coste farmacológico de la administración intravenosa, se consideró un aprovechamiento máximo de los viales (vial sharing 90%). El cálculo de la dosis de trastuzumab iv en función del peso se realizó empleando el peso medio de las mujeres de nuestra población.

Costes de material fungible: el consumo de material fungible y sus costes se obtuvieron del estudio "Time and Motion" de López-Vivanco y colaboradores, de la base de datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF) y de estudios de costes[13].

Costes de los profesionales sanitarios: se calcularon teniendo en cuenta el salario bruto de los profesionales sanitarios implicados en las actividades analizadas (farmacéuticos, enfermeros y auxiliares de enfermería)[15,16] y los tiempos empleados por los distintos profesionales para la preparación y administración de trastuzumab (27,1 minutos para la formulación iv y 13,2 minutos para la sc)[13].

Costes asociados a la pérdida de productividad laboral (costes indirectos): el cálculo se realizó mediante el método del capital humano, a partir del tiempo de los pacientes en el hospital (205 minutos en el caso de la asministración iv y 105 minutos en el caso de la sc)[13] y del salario medio. Para trasladar el tiempo en el hospital en "coste por pérdida de productividad", se consideró un salario medio de 21.023,57 €, y una tasa de paro del 21,39%.

En análisis de costes se emplearon 3 escenarios; el escenario inicial (antes de la introducción de la formulación subcutánea), el escenario actual (uso de la formulación subcutánea del 70%) y un escenario potencial (uso de la formulación subcutánea del 90%).

El análisis estadístico de los datos se realizó con la calculadora de costes de trastuzumab intravenoso y subcutáneo de Roche® y la aplicación informática Microsoft Excel 2010®.

RESULTADOS

Durante el año 2016, 153 pacientes (100% mujeres) con diagnóstico de cáncer de mama HER2 positivo fueron tratadas con trastuzumab. La edad media de las pacientes fue de 59,88±14,76 años y el peso medio 66,27±12,29 kg. El 71,90% (n=110) presentaba cáncer de mama precoz. El 28,10% restante presentaba enfermedad metastásica (19 en tratamiento de primera línea y 24 en líneas sucesivas). La media de ciclos recibidos fue de 7,37±4,06 en pacientes con cáncer de mama precoz (tratamiento adyuvante), 8,32±5,44 en pacientes con enfermedad metastásica en primera línea y 6,21±5,89 para pacientes con enfermedad metastásica en líneas posteriores de tratamiento. La media de ciclos por paciente recibidos durante 2016 fue de 7,31±4,57.

El coste farmacológico anual por paciente considerando 7 ciclos de tratamiento fue de 9.957,73 € para la formulación iv y de 8.882,00 € para la sc. El coste total del tiempo empleado por los distintos profesionales sanitarios (farmacéutico, enfermero, auxiliar de enfermería) para la preparación y administración de 1 ciclo de trastuzumab fue de 6,02 € en el caso del iv y de 2,83 € en el del sc. El coste para la media anual de 7 ciclos por paciente fue de 42,14 € para el iv y de 19,81 € para el sc. El coste completo de material fungible para 7 ciclos de tratamiento fue de 60,17 € para la administración iv y 16,62 € para la sc.

Los costes asociados a la pérdida de productividad para la media de 7 ciclos anuales por paciente fueron 134,72 € en el caso de trastuzumab iv y 75,57 € en el caso del sc.

En la figura 1 se muestra el resultado por paciente de los distintos tipos de costes agregados para las distintas formulaciones considerando una media anual de 7 ciclos.

Los costes totales agregados para el total de nuestra población de 153 pacientes considerando que actualmente el uso de trastuzumab sc frente al total de trastuzumab es del 70% se muestran en la tabla 1. Considerando el escenario inicial en el que el 100% de los pacientes eran tratados con trastuzumab iv el empleo de la formulación sc ha supuesto un ahorro de 128.583,00 € anuales (Tabla 2). El ahorro anual que se podría conseguir aumentando el uso de la formulación sc del 70% actual hasta el 90% serían 36.738,00 € adicionales (Tabla 3).

DISCUSIÓN

Con la introducción de la formulación sc de trastuzumab y con un uso actual del 70% respecto al total del trastuzumab administrado en el hospital se ha conseguido un ahorro de 128.583,00 € durante el año 2016 considerando costes directos e indirectos. El ahorro considerando únicamente los costes directos farmacológicos fue de 115.211,00 €. En un estudio de utilización de recursos realizado en Italia en pacientes con cáncer de mama precoz en el que se proyectaron también 3 escenarios de uso de trastuzumab (100% uso iv, 100% uso sc y uso de iv junto a quimioterapia seguido de sc en monoterapia), no se consiguió ahorro considerando únicamente los costes farmacológicos. Esto, podría explicarse además de por las diferencias entre países en los costes de adquisición del fármaco, a que el peso medio de su población fue 3 kg inferior a la media de peso en nuestra población y al dosificarse por peso la formulación iv el ahorro con la formulación sc es mayor a mayor peso de las pacientes[17]. En otro estudio de este tipo realizado en Suecia en el que se consideraron tanto costes directos como indirectos se obtuvo un ahorro con el empleo de la formulación sc de 897 € por primer ciclo y de 117 € por cada uno de los ciclos sucesivos. El ahorro se observó también considerando sólo los costes directos de adquisición del fármaco[18].

Figura 1
Coste total de las formulaciones iv y sc por paciente considerando la media anual de 7 ciclos de tratamiento

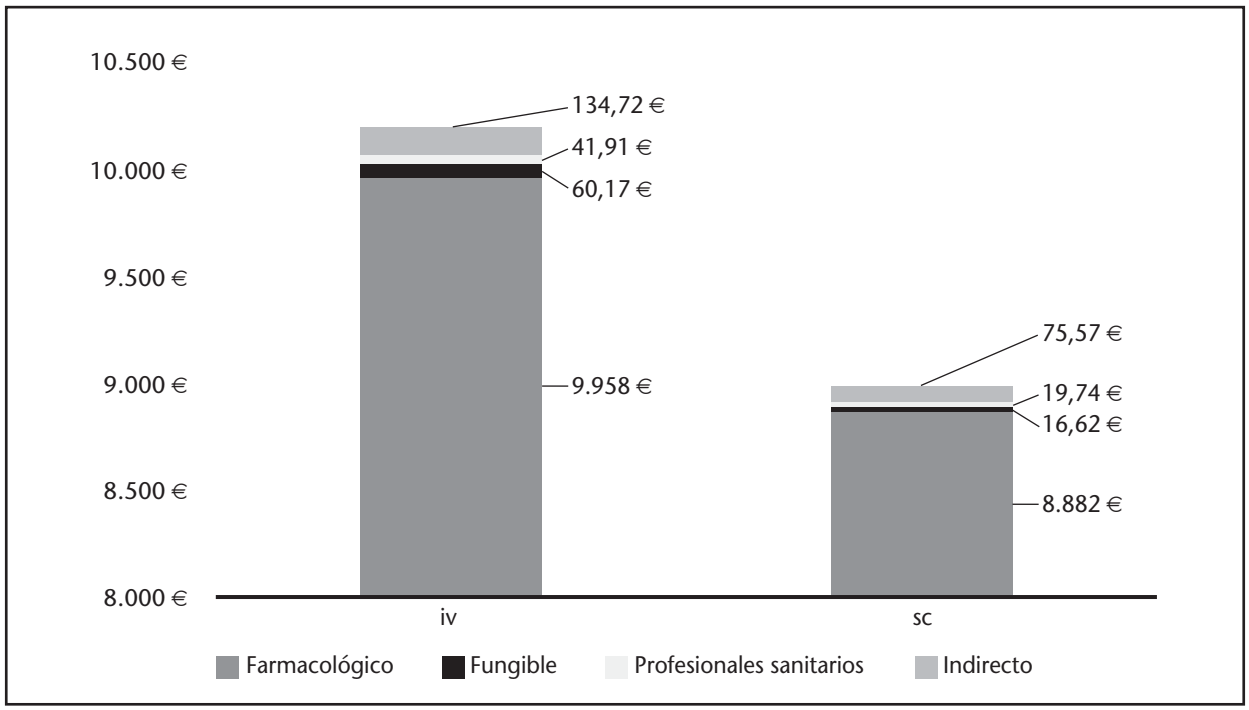


Tabla 1
Costes agregados para el total de la población en el escenario actual (uso 70% trastuzumab sc)

Coste farmacológico	1.408.321,98 €
Coste material fungible	4.541,86 €
Coste profesionales sanitarios	4.037,51 €
Pérdida de productividad	14.277,47 €
Total	1.431.178,82 €

Tabla 2
Costes agregados para el total de la población en el escenario inicial (uso 100% trastuzumab iv)

Coste farmacológico	1.523.532,59 €
Coste material fungible	9.205,66 €
Coste profesionales sanitarios	6.411,99 €
Pérdida de productividad	20.611,84 €
Total	1.559.762,08 €

Tabla 3
Costes agregados para el total de la población en el escenario potencial (uso 90% trastuzumab sc)

Coste farmacológico	1.375.404,66 €
Coste material fungible	3.209,35 €
Coste profesionales sanitarios	3.359,08 €
Pérdida de productividad	12.467,65 €
Total	1.394.440,74 €

En nuestro estudio los tiempos empleados por los distintos profesionales para la preparación y administración de trastuzumab así como los tiempos que permanecieron las pacientes en el Hospital de Día para la administración de las distintas formulaciones se extrapolaron del estudio de López-Vivanco y colaboradores. En este estudio se analizaron los datos obtenidos en los 4 hospitales españoles en los que se realizó el estudio de minimización de costes paralelo al estudio PrefHer, calculándose una reducción en el tiempo de ocupación de las sillas de Hospital de Día del 80% y un ahorro de tiempo empleado por los distintos profesionales sanitarios del 50% con la formulación sc respecto a la iv[13]. En el análisis global de los datos de todos los centros participantes se obtuvo una reducción menor en el tiempo de ocupación de las sillas de Hospital de Día respecto al subgrupo de hospitales españoles (71%) y un ahorro de tiempo similar de los profesionales sanitarios, 53,5%[12]. En otro estudio realizado en Nueva Zelanda se obtuvo un ahorro medio de 36,95 minutos en la ocupación de la silla en la sala de tratamiento y de 20,45 minutos en el tiempo del farmacéutico cuando se emplea la formulación sc[19]. En Reino Unido también se realizó un estudio en el que se analizó el coste que supone el ahorro de tiempo del personal con la formulación subcutánea obteniéndose un ahorro de 100,06 £ por cada ciclo de tratamiento[20].

La elección de todo tratamiento médico debe basarse en dos principios fundamentales que son la eficacia y la seguridad. Pero sí disponemos en el mercado de dos formulaciones con distinta vía de administración equivalentes en cuanto a eficacia y seguridad, como es el caso del trastuzumab, la decisión sobre cuál es la formulación más adecuada debe basarse en criterios de eficiencia y en la preferencia de los pacientes. Actualmente trastuzumab sc ha demostrado, tanto en nuestro estudio como en los anteriormente citados, ser una alternativa más eficiente que la formulación iv, pudiéndose optimizar tiempos de preparación, administración y ocupación de sillas de Hospital de Día con el aumento del uso de la formulación sc. Además, ha demostrado ser la formulación preferida por las pacientes en distintos ensayos clínicos y en otros estudios realizados en Alemania, Suecia y España con preferencias de las pacientes entre el 60 y el 89% por la formulación sc[10,11,14,21].

A pesar de que actualmente la formulación de trastuzumab sc es la alternativa más eficiente, análisis posteriores deberán realizarse cuando se produzca la salida al mercado de los biosimilares de trastuzumab. Actualmente se ha publicado el ensayo clínico fase III que demuestra la equivalencia de CT-P6 frente a trastuzumab de referencia y otras 2 moléculas están en estudio[22]. Los ahorros asociados a la introducción de los biosimilares dependen de diferentes factores como los precios asignados en los diferentes países, pero en un estudio realizado en Europa se estimaron descuentos en torno al 15% en el precio de la molécula biosimilar respecto a la de referencia[23]. Por otro lado, en un modelo de efecto presupuestario realizado en Croacia se ha calculado un ahorro anual de 0,69 millones de € con la introducción de trastuzumab biosimilar[24].

La limitación principal de nuestro estudio ha sido extrapolar los datos de estancia en Hospital de Día y de preparación de trastuzumab del estudio de López-Vivanco. Sin embargo, hemos considerado sus resultados extrapolables por ser un subestudio del ensayo clínico PrefHer, de tipo multicéntrico, y realizado en hospitales españoles.

En conclusión, este estudio muestra que trastuzumab subcutáneo es actualmente una alternativa más eficiente que la iv. El uso de trastuzumab sc ha supuesto un ahorro importante considerando tanto costes directos como indirectos, y el ahorro podría crecer con el aumento del uso de la formulación sc respecto a la iv. Sin embargo, con el lanzamiento de las moléculas biosimilares de trastuzumab análisis posteriores deberán realizarse para continuar garantizando el uso más eficiente de los recursos.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fact Sheets by Cancer. [citado 14 de septiembre de 2017]. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
2. Cáncer de mama. [citado 14 de septiembre de 2017]. Disponible en: http://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?start=2#content.
3. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. Arch Pathol Lab Med. 2013;138(2):241-256.
4. Ficha técnica trastuzumab (Herceptin®) intravenoso/subcutáneo.pdf. [citado 14 de septiembre de 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf.
5. Wynne C, Harvey V, Schwabe C, Waaka D, McIntyre C, Bittner B. Comparison of Subcutaneous and Intravenous Administration of Trastuzumab: A Phase I/Ib Trial in Healthy Male Volunteers and Patients With HER2-Positive Breast Cancer. J Clin Pharmacol. 2013;53(2):192-201.
6. Wynne CJ, Ellis-Pegler RB, Waaka DS, Schwabe C, Lehle M, Heinzmann D, et al. Comparative pharmacokinetics of subcutaneous trastuzumab administered via handheld syringe or proprietary single-use injection device in healthy males. Cancer Chemother Pharmacol. 2013;72(5):1079-87.
7. Quartino AL, Hillenbach C, Li J, Li H, Wada RD, Visich J, et al. Population pharmacokinetic and exposure–response analysis for trastuzumab administered using a subcutaneous "manual syringe" injection or intravenously in women with HER2-positive early breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2016;77(1):77-88.
8. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D, Lum B, Kim S-B, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I–III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. Lancet Oncol. 2012;13(9):869-78.
9. Jackisch C, Kim S-B, Semiglazov V, Melichar B, Pivot X, Hillenbach C, et al. Subcutaneous versus intravenous formulation of trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: updated results from the phase III HannaH study. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2015;26(2):320-5.
10. Pivot X, Gligorov J, Muller V, Curigliano G, Knoop A, Verma S, et al. Patients' preferences for subcutaneous trastuzumab versus conventional intravenous infusion for the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer: final analysis of 488 patients in the international, randomized, two-cohort PrefHer study. Ann Oncol. 2014;25(10):1979-87.
11. Pivot X, Spano JP, Espie M, Cottu P, Jouannaud C, Pottier V, et al. Patients' preference of trastuzumab administration (subcutaneous versus intravenous) in HER2-positive metastatic breast cancer: Results of the randomised MetaspHer study. Eur J Cancer. 2017;82:230-6.
12. De Cock E, Pivot X, Hauser N, Verma S, Kritikou P, Millar D, et al. A time and motion study of subcutaneous versus intravenous trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer. Cancer Med. 2016;5(3):389-97.
13. Lopez-Vivanco G, Salvador J, Diez R, López D, De Salas-Cansado M, Navarro B, et al. Cost minimization analysis of treatment with intravenous or subcutaneous trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer in Spain. Clin Transl Oncol. 2 de junio de 2017 [citado 23 de julio de 2017]; Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/s12094-017-1684-4.
14. Cebas AL, Cascajares SC, Bravo SP, Del Puy M, Goñi G, Monterrubio GG, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of trastuzumab: preference of HER2+ breast cancer patients and financial impact of its use. [citado 23 de julio de 2017]; Disponible en: http://www.jbuon.com/pdfs/334-339.pdf.
15. Retribuciones correspondientes al año 2012 de la Agencia Valenciana de Salud.pdf. [citado 14 de septiembre de 2017]. Disponible en: http://www.san.gva.es/documents/153662/6405222/Tabla_01.pdf.
16. Retribuciones correspondientes al año 2011 del personal del Servicio Aragonés de Salud al que resulta de aplicación el sistema retributivo establecido en la ley 55/2003, del estatuto marco del personal estatutario de los servicios de salud.pdf. [citado 14 de septiembre de 2017]. Disponible en: https://www.cesmaragon.org/servicios-cesm-aragon/documentos-cesm-aragon-sindicato-medico/category/5-retribuciones?download=31:tablas-de-retribuciones-de-personal-estatutario-para-2011.
17. Farolfi A, Silimbani P, Gallegati D, Petracci E, Schirone A, Altini M, et al. Resource utilization and cost saving analysis of subcutaneous versus intravenous trastuzumab in early breast cancer patients. Oncotarget. [citado 14 de septiembre de 2017]; Disponible en: http://www.oncotarget.com/fulltext/18527.
18. Olofsson S, Norrlid H, Karlsson E, Wilking U, Ragnarson Tennvall G. Societal cost of subcutaneous and intravenous trastuzumab for HER2-positive breast cancer – An observational study prospectively recording resource utilization in a Swedish healthcare setting. The Breast. 2016;29:140-6.
19. Ryan S, North R, Harvey V, Cox L. Medical resource utilization for administration of trastuzumab in a New Zealand oncology outpatient setting: a time and motion study. Clin Outcomes Res. 2015;423.
20. Burcombe R, Chan S, Simcock R, Samanta K, Percival F, Barrett-Lee P. Subcutaneous Trastuzumab (Herceptin®): A UK Time and Motion Study in Comparison with Intravenous Formulation for the Treatment of Patients with HER2-Positive Early Breast Cancer. Adv Breast Cancer Res. 2013;02(04):133-40.
21. Jackisch C, Müller V, Dall P, Neumeister R, Park-Simon T-W, Ruf-Dördelmann A, et al. Subcutaneous Trastuzumab for HER2-positive Breast Cancer – Evidence and Practical Experience in 7 German Centers. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2015;75(6):566-73.
22. Stebbing J, Baranau Y, Baryash V, Manikhas A, Moiseyenko V, Dzagnidze G, et al. CT-P6 compared with reference trastuzumab for HER2-positive breast cancer: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 equivalence trial. Lancet Oncol. 2017 [citado 14 de septiembre de 2017]; Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204517304345.
23. Rémuzat C, Dorey J, Cristeau O, Ionescu D, Radière G, Toumi M. Key drivers for market penetration of biosimilars in Europe. J Mark Access Health Policy. 2017;5(1):1272308.
24. Cesarec A, Likić R. Budget Impact Analysis of Biosimilar Trastuzumab for the Treatment of Breast Cancer in Croatia. Appl Health Econ Health Policy. 2017;15(2):277-86.

Persistencia al tratamiento modificador de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple: seguimiento farmacoterapéutico

Fecha de recepción: 30/06/2017 - Fecha de aceptación: 28/01/2018

Alañón Pardo MM, Áreas del Águila VL, Rodríguez Martínez M
Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real (España)

RESUMEN
Objetivo: Analizar la persistencia al tratamiento modificador de la enfermedad (TME) en pacientes con esclerosis múltiple (EM).
Métodos: Estudio observacional retrospectivo en pacientes con EM que iniciaron (naive) ó cambiaron el TME (pretratados) con interferón beta (INF-β), acetato de glatirámero (AG), fingolimod y/o natalizumab desde enero 2009 hasta diciembre 2014 en una consulta externa de atención farmacéutica de un hospital general universitario, y en seguimiento hasta diciembre 2015. La persistencia al TME fue calculada al primer (P1), segundo (P2) y quinto año (P5), y se definió como tiempo transcurrido desde el inicio hasta discontinuación (suspensión o cambio) del TME.
Resultados: Se realizaron 115 prescripciones de TME (59 inicios, 56 cambios). P1, P2 y P5 fue 78,3%, 62,1% y 30,8%, respectivamente. La persistencia fue mayor (p≤0,030) para INF-β-1-A-intramuscular que AG al primer (92,5% *vs.* 40,0%) y segundo año (68,8% *vs.* 21,4%). La mediana de tiempo hasta la discontinuación del TME fue de 46,5 meses [IC95%: 39,9-52,9], siendo menor en los pacientes pretratados (30,8 meses) que en pacientes naive (56,0 meses) (B=0,766, HR=2,15 [IC95%: 0,062-0,903], p=0,018). Los pacientes tratados con INF-β-1A-intramuscular, INF-β-1A-subcutáneo y fingolimod permanecieron más tiempo en tratamiento: 55,1, 50,2 y 49,2 meses, respectivamente. Causas de discontinuación: "falta de efectividad" (36,4%), "intolerancia/efectos adversos" (36,4%), "embarazo/lactancia" (10,9%), "anticuerpos virus JC" (10,9%), "contraindicación por enfermedad grave" (5,5%).
Conclusiones: La persistencia al TME se redujo con el tiempo, siendo mayor para pacientes naive que para los pretratados. INF-β-1A es el fármaco con el que los pacientes con EM se mantienen más tiempo en tratamiento.

Palabras clave: **Esclerosis múltiple, persistencia, tratamiento inmunomodulador.**

Correspondencia:
María del Mar Alañón Pardo
Calle Real, 133
13380 Aldea del Rey (Ciudad Real)
Correo electrónico: malanonp@sescam.jccm.es

Persistence with disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis: pharmacotherapy follow-up

SUMMARY

Objectives: To analyze persistence with disease-modifying therapy (DMT) of patients with multiple sclerosis (MS).

Methods: A retrospective, observational study was conducted in patients with MS who initiated (naïve) or changed (pretreated) DMT with interferon beta (INF-β), glatiramer acetate (GA), fingolimod, and/or natalizumab between January 2009 and December 2014 at an outpatient pharmaceutical care unit in a general university hospital and were under follow-up until December 2015. Persistence with DMT was calculated after one (P1), two (P2), and five (P5) years, and was defined as the time elapsed since DMT onset until discontinuation (suspension or change).

Results: There were 115 DMT prescriptions (59 initial, 56 changed). P1, P2, and P5 were 78.3%, 62.1%, and 30.8%, respectively. Persistence was higher (p≤0.030) with intramuscular-INF-β-1-A than with GA at one (92.5% vs. 40.0%) and two years (68.8% vs. 21.4%). The median interval to DMT discontinuation was 46.5 months [95% CI: 39.9-52.9], being shorter in pretreated patients (30.8 months) than in naïve patients (56.0 months) (B=0.766, HR=2.15 [95% CI: 0.062-0.903], p=0.018). Patients treated with intramuscular-INF-β-1A, subcutaneous-INF-β-1A, and fingolimod remained under treatment for longer (55.1, 50.2, and 49.2 months, respectively). The causes for discontinuation were "lack of effectiveness" (36.4%), "intolerance/adverse effects" (36.4%), "pregnancy/breastfeeding" (10.9%), "John Cunningham (JC) virus antibodies" (10.9%), and "contraindication for severe disease" (5.5%).

Conclusions: Persistence with DMT decreased over time and was higher for naïve than pretreated patients. INF-β-1A was the disease-modifying drug received by these MS patients for the longest time.

Key Words: **Multiple sclerosis, persistence, immunomodulating treatment.**

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica, autoinmune, desmielinizante y neurodegenerativa del sistema nervioso central, que afecta entre 47,7 y 79 personas por cada 100.000 habitantes en España[1]. Debido a una mejoría de los métodos diagnósticos y a una mayor longevidad de la población, se ha observado un incremento significativo en su incidencia, diagnosticándose entre 2,2 y 5,3 nuevos casos por 100.000 habitantes en los últimos diez años. Es considerada también la segunda causa de discapacidad en adultos jóvenes[1].

Aunque su intención no sea curativa, el tratamiento crónico de la EM pretende modificar el curso de la enfermedad y ha demostrado ser eficaz en disminuir el número de brotes y enlentecer la progresión de la discapacidad[2]. Por esta razón, la persistencia, entendida como tiempo durante el cual el paciente continúa con el tratamiento modificador de la enfermedad (TME), es fundamental para garantizar resultados óptimos[3].

Los ensayos clínicos pivotales de los fármacos modificadores evaluaron sus resultados a corto plazo (generalmente, 1-2 años). Las cifras de discontinuación del TME fueron reducidas (8-15%)[4], probablemente debido al mayor control de los pacientes evaluados. Dado que estos estudios se realizaron en condiciones ideales, posiblemente sus resultados no sean completamente representativos de la práctica clínica habitual "Real World Data" (RWD).

Al igual que ocurre en otras enfermedades crónicas, la persistencia al TME puede disminuir con el tiempo[5-8]. Así pues, el 16,9%-38,9% de los pacientes con EM interrumpen el TME en los tres primeros años[4-11]; aproximadamente la mitad lo hacen durante los dos primeros años[4].

Los posibles factores relacionados con la discontinuación del TME son: sexo, forma evolutiva y tiempo de evolución de la enfermedad, grado de discapacidad (alta puntuación en la Expanded Disability Status Scale, EDSS), efectos adversos, dificultades para administración del tratamiento, necesidad de fármacos sintomáticos adicionales, percepción por el paciente de falta de efectividad y curso impredecible de la enfermedad[4,7,8,10-13].

El seguimiento farmacoterapéutico (SFT) del paciente con EM en las consultas externas de atención farmacéutica puede ser una aportación al RWD de persistencia al TME por medio de la recogida de datos fuera de las restricciones controladas de los ensayos clínicos aleatorizados[14].

Asimismo, los resultados percibidos por los pacientes ("Patients Reported Outcomes", PROs) son un valor añadido del SFT, permitiendo conocer el punto de vista del paciente sobre su enfermedad o tratamiento. Al paciente con EM le preocupa sobre todo su calidad de vida, capacidad funcional, estado psicológico y los síntomas de la enfermedad. Los cuestionarios pueden ser herramientas válidas para medir estos aspectos durante la entrevista farmacéutica[15].

Ante la falta de estudios que evalúen los resultados en salud desde la perspectiva del paciente con EM valorada durante la entrevista farmacéutica, se planteó desarrollar el presente estudio. El objetivo principal fue evaluar la persistencia al TME en pacientes con EM; los objetivos secundarios fueron analizar la reducción en la tasa anual de brotes (rTAB) y los efectos adversos asociados al TME.

MÉTODOS

Estudio observacional y retrospectivo realizado en un hospital general universitario con una población adscrita de 313.903 habitantes. Se incluyeron pacientes diagnosticados de EM que iniciaron (naive) ó cambiaron el TME (pretratados) desde enero 2009 hasta diciembre 2014 en el Área de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos y que mantuvieron este tratamiento hasta diciembre de 2015.

Las variables analizadas fueron: demográficas (sexo, edad), clínicas (forma evolutiva remitente-recurrente (EMRR) y secundaria progresiva (EMSP), duración de EM (tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el momento del estudio), síntomas relacionados con EM, farmacológicas (fármacos modificadores y sintomáticos, tiempo hasta discontinuación de TME, persistencia al TME al primer (P1), segundo (P2) y quinto año (P5), causas de su discontinuación y efectos adversos, y rTAB.

Los fármacos modificadores incluidos en la guía farmacoterapéutica del hospital durante el período del estudio fueron: interferón beta (INF-β) y acetato de glatirámero (AG) (inmunomoduladores de primera línea), fingolimod y natalizumab (inmunosupresores de segunda línea).

Se definió "persistencia" como el tiempo transcurrido desde el inicio hasta la discontinuación del TME; y "discontinuación", la suspensión ó cambio del TME. No se consideró discontinuación la secuenciación de las diferentes dosis de INF-β-1A-subcutáneo.

La rTAB fue calculada en los pacientes con EMRR como la media del número de brotes en el año previo (TAB_{previa}) y posterior ($TAB_{posterior}$) al inicio o cambio del TME.

Las fuentes de información consultadas fueron: historia clínica electrónica (Mambrino®), programa de dispensación a pacientes externos (ATHOS-Prisma®) y entrevista farmacéutica.

Se utilizó un cuestionario para valorar los síntomas relacionados con EM y los resultados en salud (brotes) percibidos por el propio paciente, que incluía preguntas dicotómicas (SI/NO) sobre síntomas en el momento de la entrevista farmacéutica y otras que hacían referencia al número de brotes en el año previo y posterior al inicio o cambio de TME. También recogía datos demográficos y necesidad de tratamientos sintomáticos. Los pacientes cumplimentaron este cuestionario secuencialmente cuando acudían a su visita habitual de SFT en diciembre de 2015 (Figura 1).

Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo, las variables cuantitativas se expresaron con la media y desviación estándar (DE); y las cualitativas, con frecuencias absolutas y relativas.

Se empleó la prueba t-Student para contrastar si existían diferencias respecto a TAB_{previa} y $TAB_{posterior}$ según fármaco modificador prescrito. Para comparar variables cualitativas, se utilizó la prueba χ^2 de Pearson o el test exacto de Fisher en el caso de tablas 2x2 en las que el porcentaje de frecuencias esperadas menores de 5 fue superior al 20%.

Se realizó un regresión logística binaria para identificar posibles factores relacionados con P2: sexo, edad, forma evolutiva, duración de EM, TME previo, síntomas relacionados con EM (espasticidad, fatiga, ataxia, temblor, dolor neuropático, disfunción vesical, trastorno cognitivo, depresión) y necesidad de fármacos sintomáticos.

El análisis de supervivencia fue estimado usando el método de Kaplan-Meier. La significación estadística entre los tiempos de supervivencia se determinó con el test de Log-Rank que compara la supervivencia entre los grupos de estudio.

Para todos los análisis, se consideró significativo un valor de $p<0,05$. El software utilizado fue IBM-SPSS Statistics v.21.0.

Aspectos éticos

Este estudio fue diseñado respetando la confidencialidad de los datos de carácter personal, según la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

Figura 1
Cuestionario para valoración del paciente con esclerosis múltiple durante la entrevista farmacéutica

Ciudad Real Gerencia Atención Integrada
Servicio de Farmacia

CUESTIONARIO PARA VALORACIÓN DEL PACIENTE

- Fecha entrevista: .....
- Datos demográficos: Sexo: ..... Edad: .....

- DIAGNÓSTICO:
- ¿Recuerda en qué año le diagnosticaron la enfermedad?: .....
- ¿Cuáles fueron sus síntomas al diagnóstico?: .....

- SÍNTOMAS:
- Fatiga: SI/NO
- Espasticidad: SI/NO
- Ataxia: SI/NO
- Trastorno neuropático: SI/NO
- Dolor neuropático: SI/NO
- Disfunción vesical: SI/NO
- Temblor: SI/NO
- Depresión: SI/NO

- TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO:
- Medicamento actual:: .....
- ¿Recuerda cuántos brotes presentó durante el año pasado?: .....
- ¿Cuántos brotes ha tenido desde que empezó con este medicamento?: .....
  ¿Recuerda la fecha de su último brote?: .....
- ¿Tolera bien el medicamento?: .....
- Medicamentos anteriores: ..... ¿Recuerda por qué dejó de tomarlos?: .....
  ¿Está tomando otros medicamentos para el control de sus síntomas?: .....

RESULTADOS

Se incluyeron 76 pacientes diagnosticados de EM (68,4% mujeres): 59 naive y 17 pretratados; a los que se les realizó un seguimiento medio de 3,5 (1,5) años.

Al inicio del TME, la edad media fue 45 (10,6) años. El 86,8% de las formas evolutivas fueron EMRR y el 13,2%, EMSP. La duración media de EM fue 5,1 (6,7) años. El 21,1% de pacientes presentaron una duración ≥10 años.

En el momento de la entrevista farmacéutica, los síntomas percibidos por el paciente fueron: fatiga (65,3%), espasticidad (44,0%), ataxia (41,3%), trastorno cognitivo (34,7%), dolor neuropático (31,6%), disfunción vesical (31,6%), temblor (25,3%) y depresión (21,1%). El 43,4% de pacientes tomaba fármacos sintomáticos.

Durante el período de estudio, el 64,4% de los pacientes fueron tratados con un solo fármaco modificador; 21,1% con dos fármacos y 14,5% con ≥ tres fármacos.

Se realizaron 115 prescripciones de TME: 59 inicios y 56 cambios. Los fármacos modificadores prescritos fueron: INF-β-1-A-intramuscular (34,8%) y subcutáneo (27,0%), AG (17,4%), fingolimod (10,4%), natalizumab (7,8%) e INF-β-1B-subcutáneo (2,6%). Se pudo realizar seguimiento de todas las prescripciones al primer año, del 82,5% y 33,9% al segundo y quinto. Todas las prescripciones de INF-β-1B-subcutáneo fueron realizadas en pacientes con formas evolutivas secundariamente progresivas.

La figura 2 representa la distribución de los inicios y cambios del TME según el fármaco modificador prescrito.

La P1, P2 y P5 fueron respectivamente: 78,3%, 62,1% y 30,8%, siendo mayor para los inicios que los cambios (86,4% *vs.* 69,6%, p=0,029), (73,5% *vs.* 50,0%, p=0,018) y (52,5% *vs.* 10,0%, p=0,004). Al quinto año, el 46,2% de los pacientes discontinuaron el TME bien porque cambiaron a otro fármaco modificador o por suspensión del TME.

Fingolimod e INF-β-1-A-intramuscular fueron los fármacos modificadores con mayor P1 (100,0% y 92,5%, respectivamente); fingolimod mayor P2 (77,8%) e INF-β-1A-subcutáneo mayor P5 (50,0%). Ningún paciente con INF-β-1B-subcutáneo persistió al primer año. Del mismo modo, ningún paciente con AG y natalizumab fue persistente al quinto año (Figura 3). La diferencia en P1 y P2 entre los fármacos modificadores de primera línea INF-β-1A-intramuscular y AG fueron respectivamente 92,5% *vs.* 40,0% (p=0,001) y 68,8% *vs.* 21,4%, (p=0,030). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en P1 y P2 entre las vías de administración intramuscular y subcutánea de INF-β-1A, que fueron respectivamente 92,5% *vs.* 80,6% (p=0,136) y 68,8% *vs.* 75,0% (p=0,592). Con respecto a los fármacos modificadores de segunda línea, la diferencias en P1 y P2 entre INF-β-1A-intramuscular y fingolimod fueron respectivamente 92,5% *vs.* 100% (p=0,328) y 68,8% *vs.* 77,8% (p=0,599); y entre INF-β-1A-intramuscular y natalizumab fueron 92,5% *vs.* 88,8% (p=0,721) y 68,8% *vs.* 75,0% (p=0,906).

La mediana de tiempo hasta la discontinuación del TME fue de 46,5 meses [IC95%: 39,9-52,9].

Los pacientes que cambiaron de TME permanecieron menos tiempo en tratamiento (30,8 meses) que los naive (56,0 meses) (B=0,766, HR=2,15 [IC95%: 0,062-0,903], p=0,018) (Figura 4). Los pacientes tratados con INF-β1A-intramuscular, INF-β1A-subcutáneo y fingolimod permanecieron más tiempo en tratamiento: 55,1, 50,2 y 49,2 meses, respectivamente (Figura 5, Tabla 1).

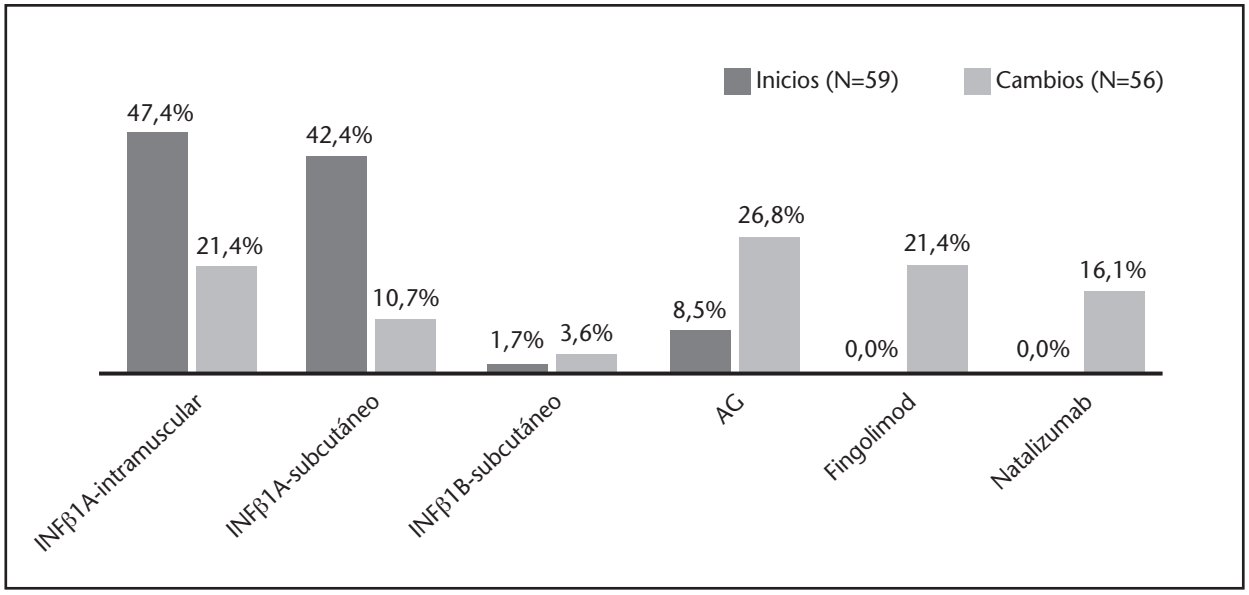
La disfunción vesical y el trastorno cognitivo fueron los síntomas que contribuyeron significativamente a la disminución de la P2 en los pacientes pretratados (Tabla 2).

Los causas de discontinuación del TME fueron: "falta de efectividad" (36,4%), "intolerancia/efecto adverso grave" (36,4%), "embarazo/lactancia" (10,9%), "desarrollo de anticuerpos frente al virus JC" (10,9%) y "contraindicación por enfermedad grave" (5,5%). La figura 6 muestra los motivos de discontinuación por fármaco modificador.

La figura 7 compara la TAB_{previa} y la $TAB_{posterior}$ para cada tipo de fármaco modificador prescrito. El INF-β-1A (intramuscular y subcutáneo) presentó una mayor rTAB.

En 55 pacientes, se registraron 95 efectos adversos: síndrome pseudogripal (26,3%), reacción cutánea en lugar de inyección (16,9%), linfopenia (9,3%), cefalea

Figura 2
Inicios y cambios del TME en función del fármaco modificador prescrito



(6,2%), dolor en lugar de inyección (5,3%), ansiedad/depresión (4,2%), astenia (4,2%), alteración tiroidea (4,2%), hepática (4,2%) y digestiva (3,2%), insomnio (3,2%), infección severa (2,1%), alopecia (2,1%), palpitaciones/taquicardias (2,1%), mareo (2,1%), visión borrosa (1,1%), rubor facial (1,1%), sudoración (1,1%) y reacción de hipersensibilidad (1,1%). El síndrome pseudogripal fue mayoritariamente asociado a INF-β-1A-intramuscular (68,0%), la reacción cutánea en el lugar de la inyección a INF-β-1A-subcutáneo (46,7%) y AG (40,0%); y la linfopenia a fingolimod (9,3%).

El tratamiento con INF-β-1A-intramuscular presentó mayor frecuencia de efectos adversos (70,3%) que INFβ-1A-subcutáneo (62,9%) (p=0,289).

Figura 3
Persistencia al TME al primer, segundo y quinto año

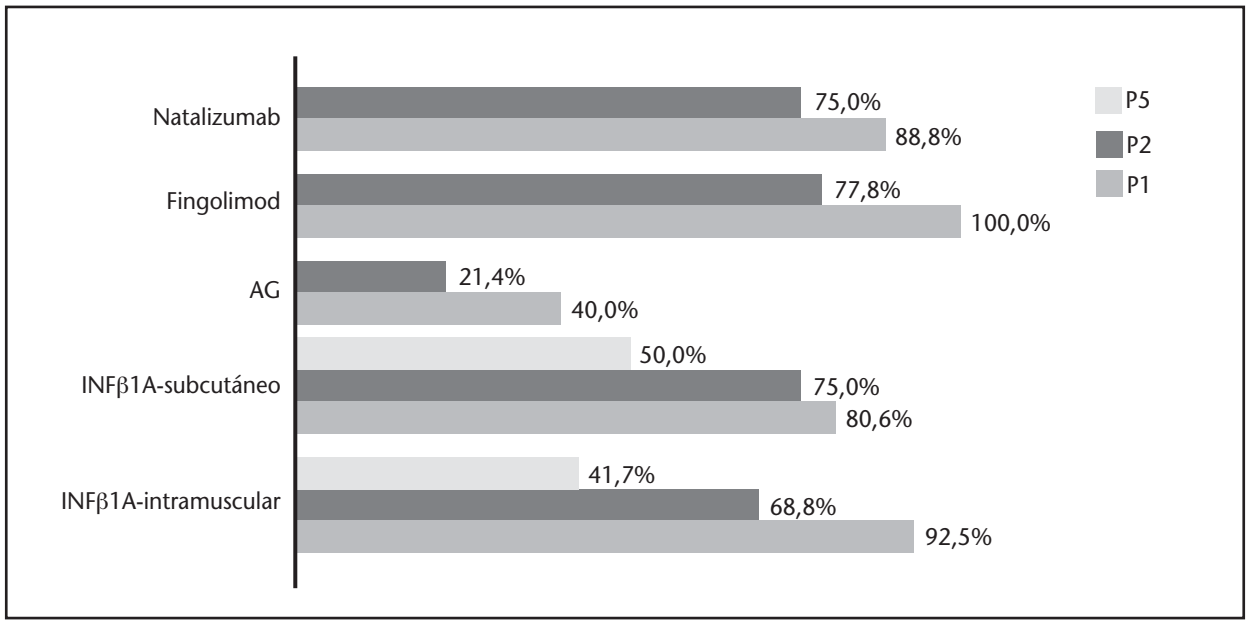


Figura 4
Tiempo hasta discontinuación (meses) según inicios *versus* cambios del tratamiento modificador

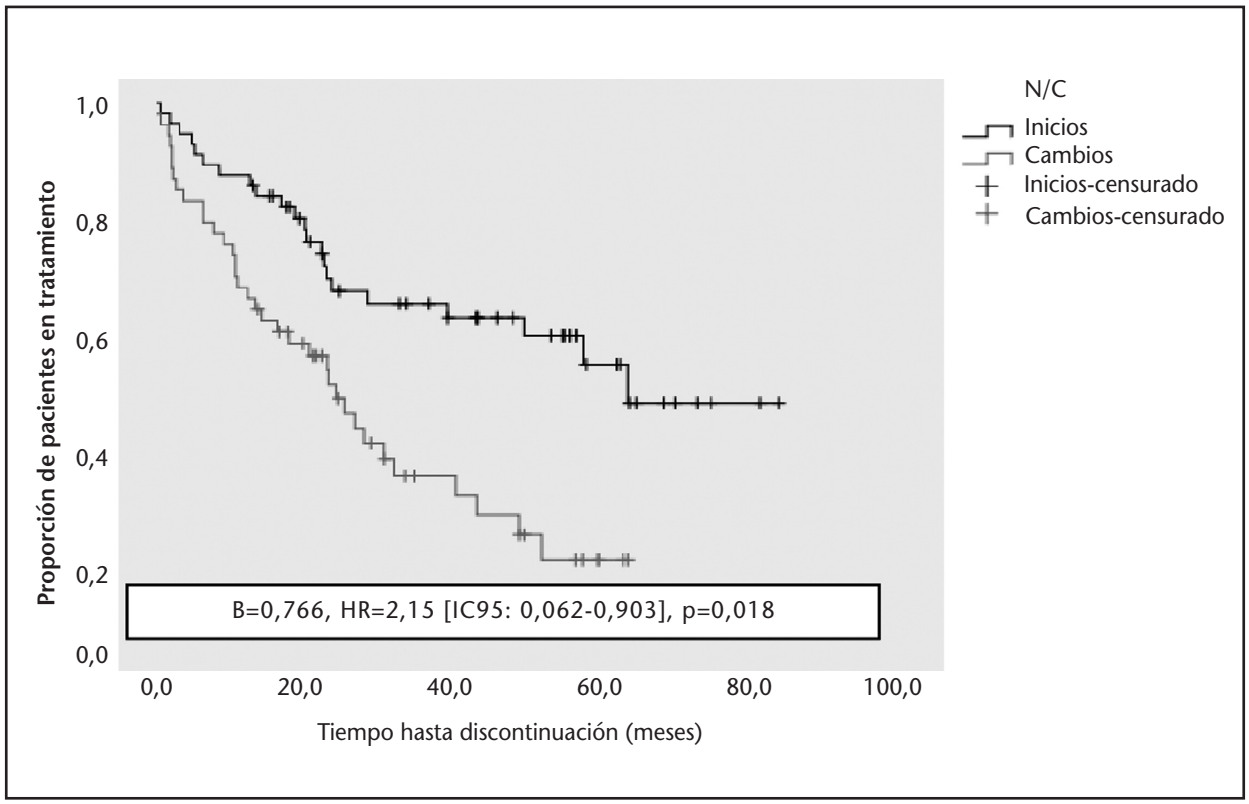


Figura 5
Tiempo hasta discontinuación (meses) según tipo de fármaco modificador

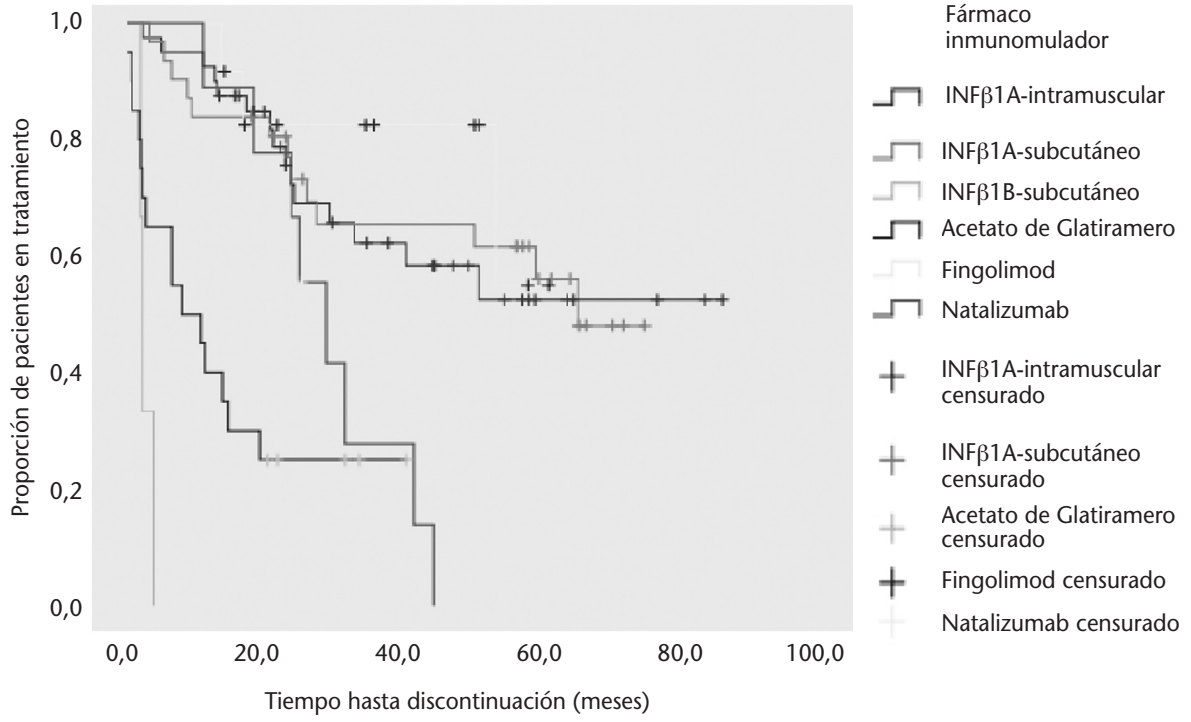


Tabla 1
Influencia del tipo de fármaco modificador prescrito sobre el tiempo hasta la discontinuación del tratamiento (meses)

Fármaco modificador	Mediana de tiempo hasta discontinuación (meses) (IC95%)	HR (IC95%)	p-valor
INFβ1A-intramuscular	55,1 (44,35-66,86)	0,37 (0,16-0,89)	0,025*
INFβ1A-subcutáneo	50,2 (40,62-59,89)	0,34 (0,13-0,84)	0,019*
INFβ1B-subcutáneo	2,8 (1,67-3,90)	11,56 (2,62-51,02)	0,001*
Acetato Glatirámero	14,8 (8,29-21,3)	1,98 (0,83-4,71)	0,125
Fingolimod	49,2 (39,51-58,95)	0,24 (0,06-0,90)	0,035*

Mediana de tiempo hasta discontinuación (global): 46,5 [IC95%: 39,9-52,9] meses; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; INF-β: interferón beta; *: significación estadística (p<0,05).

DISCUSIÓN

Como sucede en otros estudios realizados en la práctica clínica habitual[5-8], nuestros resultados muestran que la persistencia al TME en pacientes con EM se reduce con el tiempo, siendo mayor en los pacientes naive que en los pretratados.

La persistencia al TME en los pacientes naive en el primer año (86,4%) se aproxima a la reportada en los ensayos clínicos, en los que la tasa de discontinuaciones es de 8-15%[4]. En los pacientes pretratados (69,6%) fue similar a los datos en la práctica clínica real recogidos en la bibliografía consultada (68,3%)[5]. La P2 fue inferior a la encontrada en estudios similares, así un 73,5% de los pacientes naive continuaban con el TME *versus* 75-80%[6], disminuyendo hasta alcanzar un valor del 50% al cambiar de TME coincidiendo con los RWD (53,9%)[5]. La P5 en los pacientes que mantuvieron el TME inicial fue inferior (52,5% *vs.* 66%)[7].

Las cifras de persistencia al TME son muy variables entre los diferentes estudios publicados, debido a la heterogeneidad metodológica.

Tabla 2
Regresión logística binaria para el análisis de factores relacionados con la P2

Covariable	B	OR (IC95%)	p-valor
Sexo			
Mujer	-2,150	0,117 (0,004-3,341)	0,209
Edad	0,077	1,080 (0,847-1,378)	0,535
Forma evolutiva			
Secundariamente progresiva	-0,544	0,580 (0,007-48,000)	0,809
Duración de EM			
≥10 años	1,501	4,487 (0,094-213,259)	0,446
TME previo			
Pretratado	-4,846	0,008 (0,001-0,428)	0,018*
Síntomas relacionados con EM:			
Espasticidad	0,534	1,705 (0,053-55,338)	0,764
Fatiga	-0,003	0,997 (0,022-45,868)	0,999
Ataxia	-1,821	0,162 (0,010-2,521)	0,194
Temblor	3,024	20,568 (0,433-976,303)	0,125
Dolor neuropático	0,581	1,788 (0,123-25,992)	0,671
Disfunción vesical	-3,255	0,039 (0,002-0,725)	0,030*
Trastorno cognitivo	-3,911	0,020 (0,001-0,758)	0,035*
Depresión	-1,656	0,191 (0,009-4,262)	0,296
Tratamiento sintomático	1,867	6,472 (0,179-234,251)	0,308

B: coeficiente ecuación regresión logística binaria; EM: esclerosis múltiple; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio; P2: persistencia al TME al segundo año; TME: tratamiento modificador de la enfermedad; *: significación estadística (p<0,05).

Figura 6
Causas de discontinuación en función del fármaco modificador

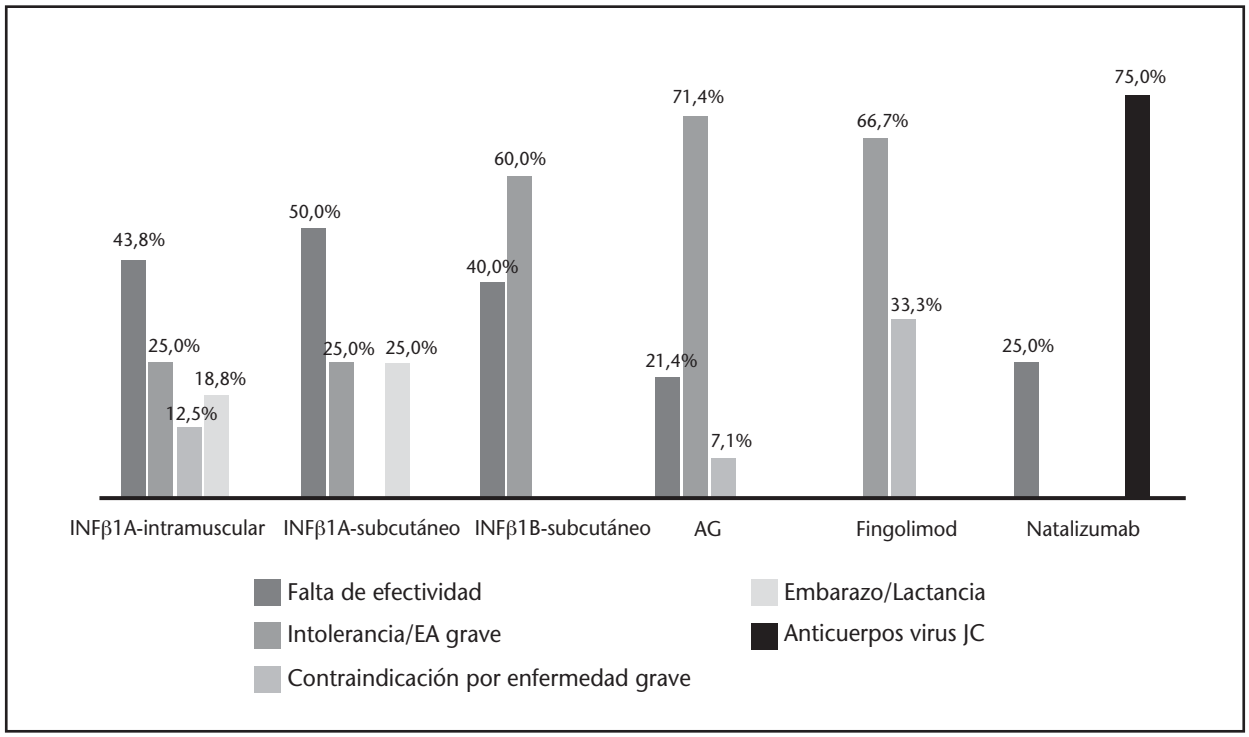
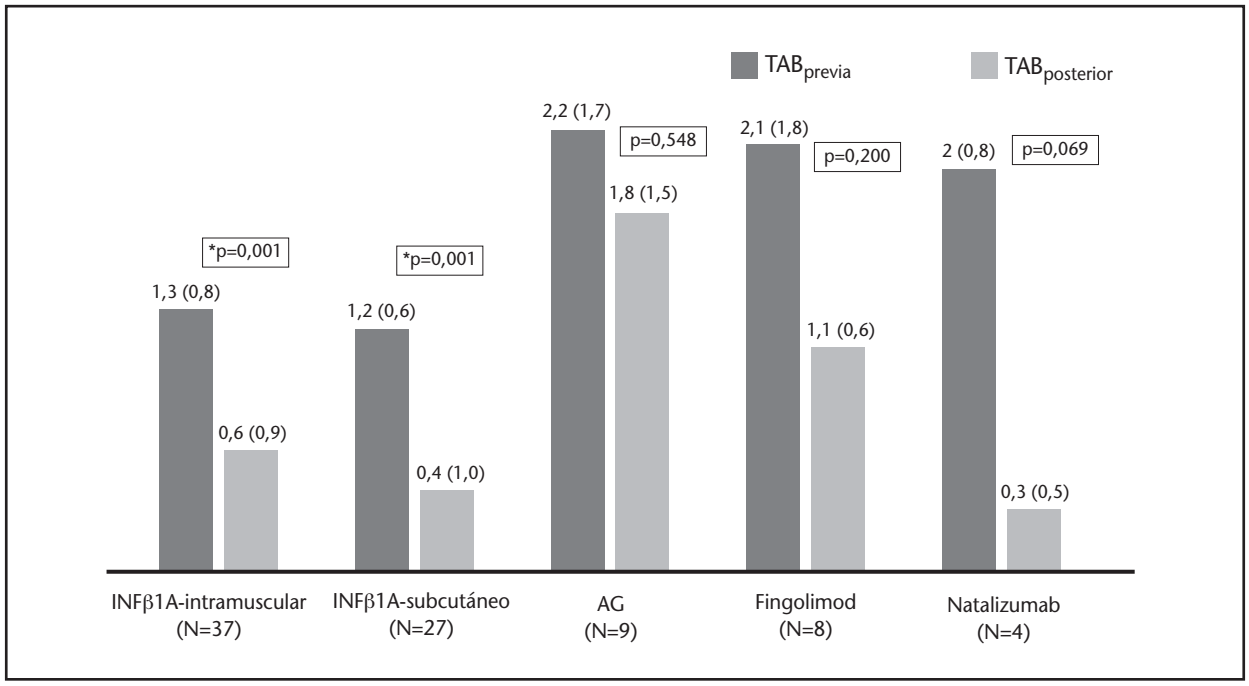


Figura 7
Reducción en la tasa anual de brotes en función del fármaco modificador



Así, AG presentó valores de P2 en nuestro estudio (21,4%) inferiores a los reportados en la bibliografía (80%)[5,7], mientras que esta persistencia fue superior para INF-β-1A (75% para la administración subcutánea y 68,8% para la administración intramuscular) *versus* la reportada en la práctica clínica real (53,9-68%)[5,7]. La mayor persistencia al primer y segundo año con INF-β-1A-intramuscular respecto a AG pudo ser debida a que tuvo menos discontinuaciones por efectos adversos, siendo AG peor tolerado, ya que fue utilizado mayoritariamente en pacientes naive de acuerdo con el estudio de Reynolds *et al.*[16]. Sin embargo, Oleen-Burkey *et al.*[5] demostraron que los pacientes naive tratados con AG fueron más persistentes que los pacientes tratados con INF-β, otros autores no encontraron diferencias entre ambos fármacos[17,18].

Fingolimod fue el fármaco modificador más persistente en los dos primeros años, posiblemente en relación con su administración oral[19]. El menor tiempo de comercialización de este inmunomodulador de segunda línea motivó que la persistencia no pudiera ser evaluada al quinto año.

Aunque pocos pacientes fueron tratados con INF-β-1B-subcutáneo en nuestro estudio, todos lo discontinuaron en el primer año, relacionado con su uso para la EMSP de acuerdo con la asociación significativa demostrada en algunos estudios entre esta forma evolutiva y la persistencia al TME[4,8,16,20].

Al quinto año, casi la cuarta parte de los pacientes (23,1%) suspendieron definitivamente el TME y, aunque no se pudo establecer una relación con la duración de la enfermedad, se estima que tras 10-15 años de evolución, el 50% pasa a presentar un curso secundariamente progresivo (EMSP) con escasas alternativas terapéuticas[21].

Las causas de discontinuación del TME fueron diferentes para los distintos fármacos modificadores, siendo las principales: pérdida de efectividad con INF-β-1A (único fármaco modificador que demostró reducir la TAB), y los efectos adversos producidos por INF-β-1B, AG y fingolimod. El embarazo también está descrito como causa de discontinuación de INF-β[7,8]. Natalizumab fue suspendido principalmente por desarrollo de anticuerpos frente al virus JC que aumentan el riesgo de desarrollar LMP[22].

La realización del SFT en los pacientes del estudio permitió conocer las causas de discontinuación del TME, a diferencia de la limitación que para ello presentan los estudios retrospectivos recogidos en la bibliografía que analizan bases de datos de registros electrónicos de prescripción y dispensación[4,6,9].

Algunos autores relacionaron la ausencia de síntomas percibidos por los pacientes con EM con peor cumplimiento terapéutico y, por tanto, discontinuación del TME[23]. Sin embargo, nuestro estudio mostró que la presencia de síntomas percibidos por el paciente, como la disfunción vesical y el trastorno cognitivo, disminuye la persistencia en el segundo año de TME.

Sólo INF-β consiguió reducir significativamente la tasa anual de brotes. Los pacientes con EMRR tratados con INF-β-1-A presentaron una TAB previa (1,2-1,3) superior a la reportada en la bibliografía (0,9)[24], lo que ha podido contribuir a este resultado. La rTAB no mostró significación estadística para AG, fingolimod y natalizumab, probablemente porque el número de pacientes fue menor en este subgrupo.

Un número elevado de pacientes mostraron efectos adversos asociados al TME, principalmente pseudogripales y cutáneos. Los efectos adversos fueron un 7,4% más frecuentes en los pacientes tratados con INF-β-1A-intramuscular que INF-β-1A-subcutáneo, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Como sucede en el estudio EVIDENCE[25], las reacciones locales en lugar de la inyección fueron más frecuentes con INF-β-1A-subcutáneo, mientras que los síndromes pseudogripales fueron más frecuentes con INF-β-1A-intramuscular.

Limitaciones
El hecho de que la principal fuente de información consultada sea la historia clínica puede ser una limitación del estudio, ya que puede existir un sesgo de infrarregistro. También puede haber sesgos de memoria en la información reportada por el paciente durante la entrevista farmacéutica. El reducido tamaño muestral en los grupos de tratamiento con AG, fingolimod y natalizumab impide tener potencia para obtener resultados estadísticamente significativos en algunas comparaciones. La puntuación en la EDSS no fue analizada en este estudio porque no es recogida de forma homogénea en la historia clínica.

CONCLUSIONES
La persistencia al TME se reduce con el tiempo, siendo mayor en los pacientes que inician el TME que en los previamente tratados. INF-β-1A es el fármaco con el que los pacientes con EMRR más tiempo mantienen el TME, siendo la falta de efectividad su principal causa de discontinuación, aunque es el único que ha demostrado en este estudio reducir el número de brotes en el primer año de tratamiento.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA
1. Bártulos Iglesias M, Marzo Sola ME, Estrella Ruiz LA, Bravo Anguiano Y. Epidemiological study of multiple sclerosis in La Rioja. Neurología. 2015;30:552-60.
2. Martínez Férez IM, Flores Moreno S. Eficacia y seguridad de los fármacos inmuno-reguladores, interferón beta y glatiramero, en la esclerosis múltiple remitente recidivante. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; 2012 [Acceso 30 mayo de 2016]. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_4_2013_InterferonGlatiramero_EM.pdf.
3. World Health Organization (WHO). Adherence to long-term therapies: evidence for action. Ginebra: WHO; 2003. http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_introduction.pdf (consultado 31 mayo de 2016).
4. Río J, Porcel J, Téllez N, Sánchez-Betancourt A, Tintoré M, Arévalo MJ, Nos C, Montalban X. Factors related with treatment adherence to interferon beta and glatiramer acetate therapy in multiple sclerosis. Mult Scler. 2005;11:306-9.
5. Oleen-Burkey M, Cyhaniuk A, Swallow E. Retrospective US database analysis of persistence with glatirámero acetate vs. available disease-modifying therapies for multiple sclerosis: 2001-2010. BMC Neurology. 2014;14:11.
6. Kalincik T, Spelman T, Trojano M, Duquette P, Izquierdo G, Grammond P, et al. Persistence on Therapy and Propensity Matched Outcome Comparison of Two Subcutaneous Interferon Beta 1a Dosages for Multiple Sclerosis.2013;PLos ONE. 2013:8: e63480.
7. Zhornitsky S, Greenfield J, Koch MW, Patten SC, Harris C, Wall W, et al. Long-Term Persistence with Inyectable Therapy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: An 18-Year Observational Cohort Study. PLos ONE. 2015;10: e0123824.
8. Iturbe V, Ara Callizo JR, Huarte Lacunza R, Navarro Aznárez H, Serrano Mislata N, Rabanaque Hernández MJ. Discontinuación y adherencia a largo plazo en la terapia con interferón beta en pacientes con esclerosis múltiple. Farm Hosp. 2012;36:77-83.
9. Margolis JM, Fowler R, Johnson BH, Kassed CA, Kahler K. Disease-modifying drug initiation patterns in commercially insured multiple sclerosis patients: a retrospective cohort study. BMC Neurology. 2011;11:122.
10. Tremlett HL, Oger J. Interrupted therapy: stopping and switching of the beta-interferons prescribed for MS. Neurology. 2003;61:551-4.
11. Tremlett H, Oger J. Adherence from across the pond: Six years of experience with beta-interferons for multiple sclerosis. Pharm J. 2003;271:649-53.
12. Cox D, Stone J. Managing self-injection difficulties in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. J Neurosci Nurs. 2006,38:167-171.
13. Ruggieri RM, Settipani N, Viviano L, Attanasio M, Gigglia L, Almasio P, et al. Long-term interferon-beta treatment for multiple sclerosis. Neurol Sci. 2003;24-361-364.
14. García López JL, Llano Señarís JE, Diego Salas J, Recalde Manrique JM. Aportación de los "Real World Data" (RWD) a la mejora de la práctica clínica y del consumo de los recursos en los pacientes. 1ª Edición. Madrid: Fundación Gaspar Casal. 2014. http://fgcasal.org/publicaciones/Libro_RWD.pdf (consultado 31 mayo de 2016).
15. Patrick DL., Burke LB, Powers JH, Scott JA., Rock EP, Dawisha S, O'Neill R, Kennedy DL. Patient-Reported Outcomes to Support Medical Product Labeling Claims: FDA Perspective. Value Health. 2007;10:S125-37.
16. Reynolds MW, Stephen R, Seaman C, Rajagopalan K. Persistence and adherence to disease modifying drugs among patients with multiple sclerosis. Curr Med Resp Opin. 2010;26:663-74.
17. Halpern R. Agarwal S, Dembek C, Borton L, Lopez-Bresnahan M. Comparison of adherence and persistence among multiple sclerosis patients treated with disease-modifying therapies: a retrospective administrative claims analysis. Patient Prefer Adherence. 2011;5:7-84.
18. Wong J, Gomes T, Mandani M, Manno M, O'Connor PW. Adherence to multiple sclerosis disease-modifying therapies in Ontario is low. Can J Neurol Sci. 2011; 38:429-33.
19. Warrender-Sparkes M, Spelman T, Izquierdo G, Trojano M, Lugaresi A, Grand'Maison F, et al. The effect of oral immunomodulatory therapy on treatment uptake and persistente in multiple sclerosis. Mult Scler. 2016:22:520-32.
20. O'Rouke KE, Hutchinson M. Stopping beta-interferon therapy in multiple sclerosis: an analysis of stopping patterns. Mult Scler. 2005;11:46-5.
21. Blanco Y, Saiz A, Graus F. Evolución clínica de la resonancia magnética y de las bandas oligoclonales en los pacientes con esclerosis múltiple receptores de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Revista Española de Esclerosis Múltiple. 2005:0:6-15.
22. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Natalizumab (Tysabri): Nuevas recomendaciones para minimizar el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva. Recomendaciones del Comité para la evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo-PRAC. AEMPS: 2016. https://www. aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH_FV_01-natalizumab-tysabri.htm (consultado: 19 junio de 2016).
23. Hancock LM, Bruce JM, Lynch SG. Exacerbation history is associated with medication and appointment adherence in MS. J Behav Med. 2011;34:330-8.
24. Carretero Ares JL, Bowakim Dib W, Acebes Rey JM. Actualización: esclerosis múliple. Medifam. 2001;11:30-43.
25. Panitch H, Goodin D, Francis G, Chang P, Coyle P, O'-Connor P, et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. Neurology. 2002;59:1496-506.

▼ Remsima®
Infliximab

REMSIMA es infliximab[1]

Reflejo de innovación, calidad y eficacia.

Biotecnología avanzada al alcance de todos.

CÓDIGO 2D DATA MATRIX, TRAZABILIDAD GARANTIZADA[2]

HEALTHCARE CELLTRION

REFERENCIAS: 1. Ficha técnica de Remsima.. **2.** European Commission. Consensus Information Sheet 2013 What you Need to Know about Biosimilar Medicinal Products.

KERN PHARMA Biologics

PREMIO SEFH INDUSTRIA 2015

(▼) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **1.NOMBRE DEL MEDICAMENTO** Remsima 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Un vial contiene 100 mg de infliximab*. Después de la reconstitución cada ml contiene 10 mg de infliximab. * Infliximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano-murino quimérico producido en células de hibridoma murino mediante tecnología de ADN recombinante. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 5.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Polvo para concentrado para solución para perfusión. El polvo es de color blanco. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** Artritis reumatoide: Remsima, en combinación con metotrexato, está indicado en la reducción de los signos y síntomas así como en la mejoría de la función física en: ● pacientes adultos con enfermedad activa, cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluido el metotrexato, ha sido inadecuada. ● pacientes adultos con enfermedad grave, activa y progresiva no tratados previamente con metotrexato u otros fármacos modificadores de la enfermedad (FAME). En estas poblaciones de pacientes, se ha demostrado una reducción en la tasa de progresión del daño articular, medida por rayos X (ver sección 5.1 de la FT extensa). Enfermedad de Crohn en adultos: Remsima está indicado en: ● el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con un corticosteroide y/o un inmunosupresor; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichas terapias. ● el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, fistulizante, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con tratamiento convencional (incluidos antibióticos, drenaje y terapia inmunosupresora). Enfermedad de Crohn en pediatría: Remsima está indicado en el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa grave en niños y adolescentes entre 6 y 17 años de edad, que no han respondido a la terapia convencional incluidos un corticosteroide, un inmunomodulador y terapia nutricional primaria; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones a dichas terapias. Infliximab solamente se ha estudiado en combinación con terapia inmunosupresora convencional. Colitis ulcerosa: Remsima está indicado en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluidos corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que presentan intolerancia o contraindicaciones a dichas terapias. Colitis ulcerosa en pediatría: Remsima está indicado en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa grave en niños y adolescentes entre 6 y 17 años, que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional incluyendo corticosteroides y 6-MP o AZA, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas a dichas terapias. Espondilitis anquilosante: Remsima está indicado en el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, grave, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada a la terapia convencional. Artritis psoriásica: Remsima está indicado en el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en pacientes adultos cuando la respuesta a la terapia previa con FAME no ha sido adecuada. Remsima deberá administrarse - en combinación con metotrexato - o en monoterapia en pacientes que presenten intolerancia a metotrexato o en los que esté contraindicado metotrexato. Infliximab ha demostrado mejorar la función física en pacientes con artritis psoriásica, y reducir la tasa de progresión del daño articular periférico, medida por rayos X en pacientes con subtipos simétricos poliarticulares de la enfermedad (ver sección 5.1 de la FT extensa). Psoriasis: Remsima está indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido, o que tienen contraindicación, o que presentan intolerancia a otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno-ultravioleta A (PUVA) (ver sección 5.1 de la FT extensa). **4.2 Posología y forma de administración** El tratamiento con Remsima se tiene que iniciar y supervisar por médicos cualificados, con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica o psoriasis. Remsima debe ser administrado por vía intravenosa. Las perfusiones de Remsima deben ser administradas por profesionales sanitarios cualificados entrenados en la detección de cualquier efecto relacionado con la perfusión. A los pacientes tratados con Remsima se les debe entregar el prospecto y la tarjeta de información especial. Durante el tratamiento con Remsima deberán optimizarse otras terapias concomitantes, por ejemplo, corticosteroides e inmunosupresores. Posología: *Adultos (≥18 años)* Artritis reumatoide: 3 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 3 mg/kg en perfusión, a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente una cada 8 semanas. Remsima debe administrarse concomitantemente con metotrexato. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de las 12 semanas de tratamiento. Si un paciente presenta una respuesta inadecuada o pierde respuesta después de este periodo, se puede considerar aumentar la dosis en intervalos de aproximadamente 1,5 mg/kg, hasta una dosis máxima de 7,5 mg/kg cada 8 semanas. Alternativamente, se puede considerar la administración de 3 mg/kg cada 4 semanas. Si se alcanza una respuesta adecuada, se debe mantener a los pacientes con la dosis o la frecuencia de dosis seleccionadas. Se deberá reconsiderar cuidadosamente el continuar la terapia en pacientes que no presenten beneficio terapéutico dentro de las 12 primeras semanas de tratamiento o tras el ajuste de dosis. Enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave: 5 mg/kg administrados en una perfusión intravenosa seguida de una perfusión adicional de 5 mg/kg 2 semanas después de la primera perfusión. Si un paciente no responde después de 2 dosis, no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. Los datos disponibles no justifican prolongar el tratamiento con infliximab, en pacientes que no respondan a las 6 semanas de la perfusión inicial. En los pacientes que presenten respuesta, las estrategias alternativas para continuar el tratamiento son: ● Mantenimiento: perfusión adicional de 5 mg/kg a las 6 semanas después de la dosis inicial, seguida de perfusiones cada 8 semanas o ● Readministración: perfusión de 5 mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad (ver "Readministración" más abajo y sección 4.4). Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados disponibles de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta, indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis (ver sección 5.1 de la FT extensa). Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis. Enfermedad de Crohn activa, fistulizante: 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de perfusiones adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión. Si un paciente no presenta respuesta después de 3 dosis, no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. En pacientes que presenten respuesta, las diferentes estrategias para continuar el tratamiento son: ● Mantenimiento: perfusiones adicionales de 5 mg/kg cada 8 semanas o ● Readministración: perfusión de 5 mg/kg si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer seguida de perfusiones de 5 mg/kg cada 8 semanas (ver "Readministración" más abajo y sección 4.4). Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados disponibles de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis (ver sección 5.1 de la FT extensa). Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis. En la enfermedad de Crohn, la experiencia sobre la readministración si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer es limitada y se carece de datos comparativos sobre el beneficio / riesgo de estrategias alternativas de tratamiento continuado. Colitis ulcerosa: 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera, y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de las 14 semanas de tratamiento, esto es, con tres dosis. Se deberá reconsiderar cuidadosamente la continuación de la terapia en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico dentro de este periodo de tiempo. Espondilitis anquilosante: 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 6 a 8 semanas. Si un paciente no responde a las 6 semanas (esto es, después de 2 dosis), no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. Artritis psoriásica: 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión y posteriormente cada 8 semanas. Psoriasis: 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 8 semanas. Si un paciente no responde después de 14 semanas (esto es, después de 4 dosis), no se deberá continuar el tratamiento con infliximab. Readministración para la enfermedad de Crohn y artritis reumatoide: Si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer, infliximab se puede readministrar en las 16 semanas después de la última perfusión. En ensayos clínicos, han sido poco frecuentes reacciones de hipersensibilidad tardía y se han producido tras intervalos libres de infliximab menores de 1 año (ver secciones 4.4 y 4.8). No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la readministración después de un intervalo libre de infliximab de más de 16 semanas. Esto es aplicable tanto a los pacientes con enfermedad de Crohn como a los pacientes con artritis reumatoide. Readministración en colitis ulcerosa: No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas (ver secciones 4.4 y 4.8). Readministración en espondilitis anquilosante: No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 6 a 8 semanas (ver secciones 4.4 y 4.8). Readministración en artritis psoriásica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas (ver secciones 4.4 y 4.8). Readministración en psoriasis: La experiencia limitada en la readministración con una dosis única de infliximab en psoriasis después de un intervalo de 20 semanas, sugiere una eficacia reducida y una mayor incidencia de reacciones a la perfusión, de leves a moderadas, cuando se compara con el régimen de inducción inicial (ver sección 5.1 de la FT extensa). La experiencia limitada con la readministración de un nuevo régimen de inducción tras una exacerbación de la enfermedad, indica una mayor incidencia de reacciones a la perfusión, incluyendo las graves, cuando se compara con el tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas (ver sección 4.8). Readministración para todas las indicaciones: Cuando se interrumpa la terapia de mantenimiento, y haya necesidad de iniciar de nuevo el tratamiento, no se recomienda la utilización de un nuevo régimen de inducción (ver sección 4.8). En esta situación, Remsima debe ser iniciado de nuevo como una dosis única seguida de las recomendaciones para la dosis de mantenimiento indicada anteriormente. *Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)* No se han realizado estudios específicos con Remsima en pacientes de edad avanzada. En los ensayos clínicos, no se han observado diferencias importantes relacionadas con la edad en el aclaramiento o en el volumen de distribución. No se requiere un ajuste de la dosis (ver sección 5.2 de la FT extensa). Para mayor información en relación a la seguridad de Remsima en pacientes de edad avanzada ver secciones 4.4 y 4.8. *Insuficiencia renal y/o hepática* Remsima no se ha estudiado en esta población de pacientes, por lo que no se puede hacer una recomendación posológica (ver sección 5.2 de la FT extensa). *Población pediátrica* Enfermedad de Crohn (6 a 17 años): 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles no apoyan un tratamiento posterior con infliximab en niños y adolescentes que no hayan respondido dentro de las primeras 10 semanas de tratamiento (ver sección 5.1 de la FT extensa). Algunos pacientes pueden requerir un intervalo de dosificación más corto para mantener el beneficio clínico, mientras que para otros pacientes puede ser suficiente un intervalo de dosificación más largo. Los pacientes a quienes se les ha reducido el intervalo de dosificación a menos de 8 semanas pueden tener un mayor riesgo de reacciones adversas. Se debe considerar cuidadosamente el continuar la terapia con un intervalo de dosificación reducido en aquellos pacientes que no presentan evidencia de beneficio terapéutico adicional después de un cambio en el intervalo de dosificación. No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Remsima en niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn. Los datos farmacocinéticos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2 de la FT extensa; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica en niños menores de 6 años. Colitis ulcerosa (6 a 17 años): 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles no apoyan un tratamiento posterior con infliximab en pacientes pediátricos que no hayan respondido dentro de las primeras 8 semanas de tratamiento (ver sección 5.1 de la FT extensa). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Remsima en niños menores de 6 años con colitis ulcerosa. Los datos farmacocinéticos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2 de la FT extensa; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica en niños menores de 6 años. Psoriasis: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Remsima en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para la indicación de psoriasis. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2 de la FT extensa; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. Artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Remsima en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para las indicaciones de artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2 de la FT extensa; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. Artritis reumatoide juvenil: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Remsima en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para la indicación de artritis reumatoide juvenil. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8 y 5.2 de la FT extensa; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. *Insuficiencia renal y/o hepática* Remsima no se ha estudiado en esta población de pacientes, por lo que no se puede hacer una recomendación posológica (ver sección 5.2 de la FT extensa). Forma de administración: Remsima debe ser administrado por vía intravenosa durante un período de 2 horas. A todos los pacientes a los que se les administre Remsima se les mantendrá en observación durante al menos 1-2 horas después de la perfusión para descartar reacciones agudas relacionadas con la perfusión. Debe estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Con el fin de disminuir el riesgo de aparición de reacciones relacionadas con la perfusión, puede tratarse previamente a los pacientes por ejemplo con un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol y se puede disminuir la velocidad de perfusión, especialmente si se han producido previamente reacciones relacionadas con la perfusión (ver sección 4.4). *Perfusiones de duración reducida para las indicaciones en adultos* En pacientes adultos seleccionados cuidadosamente que han tolerado al menos 3 perfusiones iniciales de 2 horas de Remsima (fase de inducción) y que están recibiendo tratamiento de mantenimiento, se puede considerar la administración de perfusiones posteriores durante un periodo no inferior a 1 hora. Si se presenta una reacción a la perfusión asociada a una perfusión de duración reducida, se debe considerar para futuras perfusiones una velocidad de perfusión más lenta si se continúa el tratamiento. No se han estudiado perfusiones de duración reducida con dosis >6 mg/kg (ver sección 4.8). Para instrucciones de preparación y administración, ver sección 5.6. **4.3 Contraindicaciones** Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al infliximab (ver sección 4.8), a otras proteínas murinas, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1. Pacientes con tuberculosis u otras infecciones graves como septicemia, abscesos e infecciones oportunistas (ver sección 4.4). Pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave (grado III/IV según la clasificación NYHA) (ver secciones 4.4 y 4.8). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, la marca comercial y el número de lote del medicamento administrado deben de estar claramente registrados (o declarados) en la historia clínica del paciente. Reacciones a la perfusión e hipersensibilidad: Infliximab se ha asociado con reacciones agudas relacionadas con la perfusión, que incluyen shock anafiláctico y reacciones de hipersensibilidad tardía (ver sección 4.8). Pueden aparecer reacciones agudas a la perfusión o reacciones anafilácticas durante la perfusión (en segundos) o a las pocas horas después de la perfusión. Si se producen reacciones agudas la perfusión se debe interrumpir inmediatamente. Debe estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Los pacientes pueden ser tratados previamente con por ejemplo, un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol para prevenir efectos leves y pasajeros. Los anticuerpos frente a infliximab se pueden desarrollar y se han asociado con un aumento en la frecuencia de las reacciones a la perfusión. Una baja proporción de reacciones a la perfusión fueron reacciones alérgicas graves. También se ha observado una asociación entre el desarrollo de anticuerpos frente a infliximab y una reducción de la duración de la respuesta. La administración concomitante de inmunomoduladores se ha asociado con una menor incidencia de anticuerpos frente a infliximab y una reducción en la frecuencia de reacciones a la perfusión. El efecto de la terapia inmunomoduladora concomitante fue más profundo en pacientes tratados episódicamente que en pacientes en terapia de mantenimiento. Los pacientes que interrumpen los inmunosupresores antes de o durante el tratamiento con infliximab tienen mayor riesgo de desarrollar estos anticuerpos. Los anticuerpos frente a infliximab no pueden ser detectados siempre en las muestras de suero. Si ocurren reacciones graves, se debe administrar tratamiento sintomático y no deben administrarse perfusiones posteriores de Remsima (ver sección 4.8). En ensayos clínicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad tardía. Los datos disponibles sugieren un incremento del riesgo de hipersensibilidad tardía a medida que aumenta el intervalo libre de Remsima. Se debe advertir a los pacientes de que consulten a un médico de inmediato si experimentan cualquier acontecimiento adverso tardío (ver sección 4.8). Si los pacientes se vuelven a tratar después de un periodo prolongado, deben ser controlados estrechamente en cuanto a signos y síntomas de hipersensibilidad tardía. Infecciones: Antes, durante y tras el tratamiento con Remsima, debe vigilarse estrechamente a los pacientes en relación a la aparición de infecciones incluida la tuberculosis. Dado que la eliminación de infliximab puede llevar hasta seis meses, se deberá continuar el control a lo largo de este periodo. Si un paciente desarrolla una infección grave o septicemia no se le debe administrar tratamiento posterior con Remsima. Se deberá tener precaución al considerar la utilización de Remsima en pacientes con infección crónica o historia de infecciones recurrentes, incluyendo terapia inmunosupresora concomitante. Según sea necesario, se deberá recomendar a los pacientes que eviten la exposición a factores de riesgo potenciales para la infección. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF_α) es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmunitaria celular. Los datos experimentales demuestran que TNF_α es esencial para la eliminación de infecciones intracelulares.

La experiencia clínica demuestra que en algunos pacientes tratados con infliximab están comprometidas las defensas del paciente frente a la infección. Debería tenerse en cuenta que la supresión de TNF_{α} puede ocultar síntomas de infección como fiebre. La detección precoz de cuadros clínicos atípicos de infecciones graves y de cuadros clínicos típicos de infecciones raras e inusuales es esencial para minimizar retrasos en el diagnóstico y tratamiento. Los pacientes que estén utilizando antagonistas del TNF son más sensibles a padecer infecciones graves. Se han observado tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida septicemia y neumonía, fúngicas invasivas, víricas, y otras infecciones oportunistas en pacientes tratados con infliximab. Algunas de estas infecciones han tenido desenlace mortal; las infecciones oportunistas notificadas con mayor frecuencia con un índice de mortalidad >5 % incluyen neumocistiasis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis. Aquellos pacientes que desarrollen una nueva infección cuando están en tratamiento con Remsima, deben estar estrechamente monitorizados y someterse a una completa evaluación diagnóstica. Si el paciente desarrolla una nueva infección grave o septicemia, se debe suspender la administración de Remsima e iniciarse la terapia antimicrobiana o antifúngica adecuada hasta que la infección esté controlada. *Tuberculosis* Se han notificado casos de tuberculosis activa en pacientes que recibieron infliximab. Se ha observado que en la mayoría de estas notificaciones la tuberculosis fue extrapulmonar, presentándose como enfermedad local o diseminada. Antes de iniciar el tratamiento con Remsima, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de infección tuberculosa activa e inactiva ('latente'). Esta evaluación deberá incluir una detallada historia clínica con antecedentes personales de tuberculosis o posible contacto previo con la enfermedad y terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deberán realizar en todos los pacientes pruebas de detección adecuadas, esto es prueba cutánea de la tuberculina y radiografía de tórax aplicando las recomendaciones locales. Se recomienda anotar en la tarjeta de información para el paciente la realización de estas pruebas. Se recuerda a los médicos el riesgo de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos. Si se diagnostica una tuberculosis activa, no debe iniciarse el tratamiento con Remsima (ver sección 4.3). Si se sospecha tuberculosis latente, se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis. En todas las situaciones que se describen a continuación, se debe considerar muy cuidadosamente la relación beneficio/riesgo de la terapia con Remsima. Si se diagnostica una tuberculosis inactiva ("latente"), se debe iniciar un tratamiento para la tuberculosis latente con terapia frente a la tuberculosis antes de iniciar Remsima, de acuerdo con las recomendaciones locales. Se debe considerar la terapia frente a la tuberculosis antes del inicio de Remsima en pacientes que presentan varios o importantes factores de riesgo de tuberculosis y una prueba negativa para tuberculosis latente. Se debe considerar también la utilización de terapia frente a la tuberculosis antes del inicio del tratamiento con Remsima en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa en los que no se puede confirmar un curso adecuado de tratamiento. Se han notificado algunos casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con infliximab durante y después del tratamiento para la tuberculosis latente. Se deben dar instrucciones a todos los pacientes para que consulten con su médico si apareciesen signos/síntomas indicativos de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento con Remsima. *Infecciones fúngicas invasivas* En los pacientes tratados con Remsima, se debe sospechar una infección fúngica invasiva como la aspergilosis, candidiasis, neumocistosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis ante la aparición de una enfermedad sistémica grave, y se debe consultar a un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas invasivas en una fase temprana de la investigación de estos pacientes. Las infecciones fúngicas invasivas se pueden presentar diseminadas más que en forma localizada, y las pruebas de antígenos y anticuerpos pueden ser negativas en algunos pacientes con una infección activa. Se debe considerar la adecuada terapia empírica antifúngica al mismo tiempo que se realiza un estudio diagnóstico teniendo en cuenta tanto el riesgo de una infección fúngica grave como los riesgos de una terapia antifúngica. En el caso de pacientes que hayan residido o viajado a regiones donde las infecciones fúngicas invasivas como histoplasmosis, coccidiodomicosis o blastomicosis son endémicas, deben evaluarse cuidadosamente los riesgos y los beneficios del tratamiento con Remsima antes de iniciar dicho tratamiento. *Enfermedad de Crohn fistulizante* Los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante con fístulas supurativas agudas no deben iniciar la terapia con Remsima hasta que se haya eliminado la fuente de la posible infección, concretamente el absceso (ver sección 4.3). Reactivación de la hepatitis B (VHB): Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes que recibieron un antagonista TNF incluyendo infliximab, y que son portadores crónicos de este virus. Algunos casos tuvieron desenlace mortal. Los pacientes deben hacerse la prueba de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con Remsima. En aquellos pacientes que den positivo a la prueba de infección por VHB, se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Los portadores del VHB que precisen tratamiento con Remsima deben estar estrechamente controlados en cuanto a signos y síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento, y durante los meses siguientes a la finalización del tratamiento. No se dispone de suficientes datos sobre el tratamiento de pacientes portadores de VHB con terapia antiviral conjuntamente con antagonistas TNF para evitar la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con Remsima e iniciar terapia antiviral eficaz con un tratamiento de soporte adecuado. Acontecimientos hepatobiliares: Durante la experiencia postcomercialización de infliximab, se han observado casos muy raros de ictericia y de hepatitis no infecciosa, algunos con características de hepatitis autoinmune. Se han producido casos aislados de fallo hepático que resultaron en trasplante hepático o muerte. Los pacientes con signos o síntomas de disfunción hepática deberán ser evaluados en cuanto a signos de daño hepático. Si se desarrolla ictericia y/o elevaciones de ALT ≥5 veces el límite superior de la normalidad, se deberá interrumpir Remsima, y se deberá realizar una minuciosa investigación de la alteración. Administración concomitante de inhibidor de TNF-alfa y anakinra: Se observaron infecciones graves y neutropenia en ensayos clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro antagonista del TNF_{α}, etanercept, sin beneficio clínico añadido comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los acontecimientos adversos observados con la terapia de combinación etanercept y anakinra, pueden aparecer toxicidades similares también con la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF_{α}. Por tanto, no se recomienda la combinación de Remsima y anakinra. Administración concomitante de inhibidor de TNF-alfa y abatacept: En los ensayos clínicos, la administración conjunta de antagonistas del TNF y abatacept se ha asociado con un incremento en el riesgo de infecciones, incluidas infecciones graves en comparación con la administración de antagonistas del TNF en monoterapia, sin incremento en el beneficio clínico. No se recomienda la combinación de Remsima y abatacept. Administración concomitante con otras terapias biológicas: No hay información suficiente relativa al uso concomitante de infliximab con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que infliximab. No se recomienda el uso concomitante de infliximab con estos medicamentos biológicos debido a la posibilidad de un aumento del riesgo de infección y otras interacciones farmacológicas potenciales. Cambio entre FAME biológicos: Se debe tener cuidado y los pacientes deben ser monitorizados cuando se cambia de un medicamento biológico a otro, ya que la superposición de la actividad biológica puede aumentar todavía más el riesgo de acontecimientos adversos, incluida la infección. Vacunas de microorganismos vivos/ agentes infecciosos terapéuticos: En pacientes que están recibiendo terapia anti-TNF, los datos disponibles sobre la respuesta a la vacunación con vacunas de microorganismos vivos o sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos son limitados. El uso de vacunas de microorganismos vivos puede producir infecciones, incluso diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de vacunas de microorganismos vivos con Remsima. En lactantes expuestos a infliximab en el útero se ha notificado el desenlace mortal debido a la infección diseminada por Bacillus Calmette y Guérin (BCG) tras la administración de la vacuna BCG después del nacimiento. Se recomienda un período de espera de al menos seis meses después del nacimiento antes de la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes expuestos a infliximab en el útero (ver sección 4.6). Otros usos de los agentes infecciosos terapéuticos como bacterias vivas atenuadas (por ejemplo, la instilación en vejiga de BCG para el tratamiento del cáncer) pueden producir infecciones, incluso diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de agentes infecciosos terapéuticos con Remsima. Procesos autoinmunes: La deficiencia relativa de TNF_{α} que causa la terapia anti-TNF puede dar como resultado el comienzo de un proceso autoinmune. Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome lupoide después del tratamiento con Remsima y es positivo para anticuerpos frente ADN bicatenario, no se debe dar un tratamiento posterior con Remsima (ver sección 4.8). Trastornos neurológicos: El uso de antagonistas del TNF, como infliximab, ha sido asociado con casos de nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, incluida la esclerosis múltiple y enfermedades desmielinizantes periféricas, incluido el síndrome de Guillain-Barré. En pacientes con enfermedades desmielinizantes preexistentes o de reciente aparición, se deberán considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos del tratamiento con un anti-TNF antes del inicio de la terapia con Remsima. Si estos trastornos se desarrollan se debe considerar la interrupción del tratamiento con Remsima. Neoplasias y trastornos linfoproliferativos: En los ensayos clínicos controlados de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias incluyendo linfoma entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con los pacientes control. Durante los ensayos clínicos de infliximab en todas las indicaciones aprobadas, la incidencia de linfoma en pacientes tratados con infliximab fue superior a la esperada en la población general, pero la aparición de linfoma fue rara. Durante la fase postcomercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Existe un mayor riesgo basal de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide (con enfermedad inflamatoria de larga duración y de alta actividad), lo que complica la estimación del riesgo. En un ensayo clínico preliminar en el cual se evaluaba el uso de infliximab en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a severa, se notificaron más neoplasias en los pacientes tratados con infliximab en comparación con los pacientes control. Todos los pacientes tenían un historial de tabaquismo importante. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento de pacientes con riesgo elevado de neoplasia por tabaquismo importante. Con los conocimientos actuales, no puede ser excluido un riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un agente bloqueante del TNF (ver sección 4.8). Se debe tener precaución al considerar la terapia con bloqueantes del TNF en pacientes con historia de neoplasia o cuando se considere la continuidad del tratamiento en pacientes que desarrollen neoplasia. También se deberá tener precaución en pacientes con psoriasis y con una historia clínica de terapia inmunosupresora amplia o tratamiento prolongado con PUVA. Durante la fase postcomercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio de la terapia ≤18 años), incluyendo infliximab. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos se correspondían con distintas neoplasias incluidas neoplasias raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No puede excluirse el riesgo de desarrollo de neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF. Durante la fase postcomercialización se han notificado casos de linfoma de células T hepatoesplénico (HSTCL) en pacientes tratados con bloqueantes del TNF, incluido infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T hepatoesplénico, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente puede provocar la muerte. Casi todos los pacientes habían recibido un tratamiento con AZA o 6-MP concomitante o inmediatamente antes de un bloqueante del TNF. La gran mayoría de los casos con infliximab han ocurrido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayor parte de los casos se registraron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP con infliximab debe considerarse cuidadosamente. El riesgo de desarrollo de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con Remsima no puede excluirse (ver sección 4.8). Se ha notificado melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido infliximab (ver sección 4.8). Se recomiendan exámenes periódicos de la piel, especialmente en los pacientes con factores de riesgo para cáncer de piel. Un estudio retrospectivo de cohorte de base poblacional utilizando datos de los registros de salud nacional suecos encontró una incidencia mayor de cáncer de cuello uterino en mujeres con artritis reumatoide tratadas con infliximab en comparación con pacientes que carecían de antecedentes de tratamiento biológico o con la población en general, incluyendo aquellas mayores de 60 años. Se debe continuar el reconocimiento periódico en las mujeres tratadas con Remsima, incluidas aquellas mayores de 60 años. Todos los pacientes con colitis ulcerosa que presentan un riesgo elevado de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución o colangitis esclerosante primaria), o que han presentado historia previa de displasia o carcinoma de colon deberán someterse a una revisión a intervalos regulares para el diagnóstico de displasia, antes de la terapia y a lo largo del curso de su enfermedad. Esta evaluación deberá incluir colonoscopia y biopsia según recomendaciones locales. Con los datos actuales se desconoce si el tratamiento con infliximab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon (ver sección 4.8). Como no se ha establecido la posibilidad de aumento del riesgo de desarrollar cáncer en pacientes con displasia de nuevo diagnóstico tratados con infliximab, se deberá revisar cuidadosamente el riesgo y los beneficios para los pacientes y se deberá considerar la interrupción del tratamiento. Insuficiencia cardíaca: Remsima deberá utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (grado I/II según la clasificación NYHA). Los pacientes deberán ser controlados estrechamente y no se deberá continuar el tratamiento con Remsima en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (ver secciones 4.3 y 4.8). Reacciones hematológicas: Se han notificado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido infliximab. Se recomendará a todos los pacientes que busquen asistencia médica inmediatamente si desarrollan signos y presentan síntomas de discrasias sanguíneas (por ejemplo fiebre persistente, hemorragia, cardenales, palidez). Se debe considerar interrumpir la administración de Remsima en pacientes en los cuales se confirmen alteraciones hematológicas significativas. Otros: La experiencia sobre la seguridad del tratamiento con infliximab en pacientes que se han sometido a intervenciones quirúrgicas, incluyendo artroplastia, es limitada. Si se planea una intervención quirúrgica se deberá tener en cuenta la larga semivida de infliximab. El paciente que requiera cirugía durante el tratamiento con Remsima deberá ser controlado estrechamente en cuanto a infecciones, y se deberán tomar las acciones adecuadas. La ausencia de respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de estenosis fibrótica establecida que puede requerir tratamiento quirúrgico. No hay evidencias de que infliximab empeore o provoque estenosis fibrosa. Poblaciones especiales - *Pacientes de edad avanzada (≥65 años)* La incidencia de infecciones graves en pacientes de más de 65 años de edad tratados con infliximab fue mayor que en aquellos pacientes menores de 65 años de edad, algunos con un desenlace mortal. Se deberá prestar una atención especial al riesgo de infección al tratar a los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.8). - *Población pediátrica Infecciones* En los ensayos clínicos, las infecciones se han comunicado en una mayor proporción en pacientes pediátricos comparados con pacientes adultos (ver sección 4.8). *Vacunaciones* Se recomienda que los pacientes pediátricos lleven al día, siempre que sea posible, todas las vacunas correspondientes al calendario de vacunación actual antes de iniciar el tratamiento con Remsima. *Neoplasias y trastornos linfoproliferativos* Durante la fase postcomercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio de la terapia ≤18 años), incluyendo infliximab. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos se correspondían con distintas neoplasias incluidas neoplasias raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No puede excluirse el riesgo de desarrollo de neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF. Durante la fase postcomercialización se han notificado casos de linfomas de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con bloqueantes del TNF, incluido infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T hepatoesplénico, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente puede provocar la muerte. Casi todos los pacientes habían recibido un tratamiento con AZA o 6-MP concomitante o inmediatamente antes de un bloqueante del TNF. La gran mayoría de los casos con infliximab han ocurrido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayor parte de los casos se registraron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP con infliximab debe considerarse cuidadosamente. El riesgo de desarrollo de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con Remsima no puede excluirse (ver sección 4.8). **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** No se han realizado estudios de interacciones. En pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, hay indicios de que el uso concomitante de metotrexato y otros inmunomoduladores reducen la formación de anticuerpos frente a infliximab y aumenta las concentraciones plasmáticas de infliximab. Sin embargo, los resultados son inciertos por limitaciones en los métodos utilizados para el análisis sérico de infliximab y anticuerpos frente a infliximab. Los corticosteroides no parecen afectar la farmacocinética de infliximab de forma clínicamente relevante. No se recomienda la combinación de Remsima con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que Remsima, incluidas anakinra y abatacept (ver sección 4.4). No se recomienda la administración simultánea de vacunas de microorganismos vivos y Remsima. Tampoco se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes expuestos a infliximab en el útero durante al menos 6 meses después del nacimiento (ver sección 4.4). No se recomienda la administración simultánea de agentes infecciosos terapéuticos y Remsima (ver sección 4.4). **4.6 Fertilidad, emba- razo y lactancia** Mujeres en edad fértil Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticonceptivos adecuados para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento con Remsima. Embarazo La moderada cifra de embarazos expuestos a infliximab estudiados de forma prospectiva y con desenlace conocido (aproximadamente 450), incluyendo un número limitado de embarazos expuestos a infliximab durante el primer trimestre (aproximadamente 230), no indican efectos inesperados sobre el desenlace del embarazo. Debido a su inhibición del TNFα, la administración de infliximab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmunitaria normal en el recién nacido. En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo embrionario llevado a cabo en ratón que utiliza un anticuerpo análogo que selectivamente inhibe la actividad funcional del TNFα del ratón, no hubo indicación de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad (ver sección 5.3 de la FT extensa). La experiencia clínica disponible es muy limitada

para excluir un riesgo, y por lo tanto, no se recomienda la administración de infliximab durante el embarazo. Infliximab atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de los lactantes hasta 6 meses tras el nacimiento. Tras la exposición a infliximab en el útero, los lactantes pueden tener un mayor riesgo de infección, incluyendo infecciones diseminadas graves que pueden llegar a ser mortales. No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos (por ejemplo, la vacuna BCG) a los lactantes expuestos a infliximab en el útero durante al menos 6 meses tras el nacimiento (ver secciones 4.4 y 4.5). También se han notificado casos de agranulocitosis (ver sección 4.8). Lactancia Se desconoce si infliximab es excretado en la leche materna o si se absorbe sistémicamente después de la ingestión. Como las inmunoglobulinas humanas se excretan en la leche, las mujeres no deben dar el pecho durante al menos 6 meses después del tratamiento con Remsima. Fertilidad No hay datos preclínicos suficientes para formular conclusiones sobre los efectos de infliximab en la fertilidad y en la función reproductiva general (ver sección 5.3 de la FT extensa). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La influencia de Remsima sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Pueden producirse mareos tras la administración de Remsima (ver sección 4.8). **4.8 Reacciones adversas** Resumen del perfil de seguridad En los ensayos clínicos, la reacción adversa al medicamento (RAM) más frecuente fue la infección del tracto respiratorio superior, que se produjo en el 25,3 % de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 16,5 % de los pacientes tratados con placebo. Las RAM más graves asociadas con el uso de bloqueantes del TNF notificadas con infliximab son reactivación del VHB, insuficiencia cardíaca congestiva, infecciones graves (como septicemia, infecciones oportunistas y tuberculosis), enfermedad del suero (reacciones de hipersensibilidad retardada), reacciones hematológicas, el lupus eritematoso sistémico/síndrome pseudolúpico, enfermedades desmielinizantes, acontecimientos hepatobiliares, linfoma, linfomas de células T hepatoesplénico (HSTCL), leucemia, carcinoma de células de Merkel, melanoma, neoplasias pediátricas, sarcoidosis/reacción similar a sarcoidosis, abscesos intestinales o perianales (en la enfermedad de Crohn), y reacciones graves a la perfusión (ver sección 4.4). Tabla de reacciones adversas En la Tabla 1 se enumeran las RAM basadas en los resultados de los ensayos clínicos así como las notificadas durante el periodo de postcomercialización, pudiendo alguna de ellas llegar a ser mortal. En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2: Proporción de pacientes con aumento de la actividad de ALT en ensayos clínicos

Indicación	Número de pacientes[3]		Mediana de seguimiento (semanas)[4]		≥3 x LSN		≥5 x LSN	
	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab
Artritis reumatoide[1]	375	1087	58,1	58,3	3,2 %	3,9 %	0,8 %	0,9 %
Enfermedad de crohn[2]	324	1034	53,7	54,0	2,2 %	4,9 %	0,0 %	1,5 %
Enfermedad de Crohn en pediatría	N/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4 %	N/A	1,5 %
Colitis ulcerosa	242	482	30,1	30,8	1,2 %	2,5 %	0,4 %	0,6 %
Colitis ulcerosa en pediatría	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7 %	N/A	1,7 %
Espondilitis anquilosante	76	275	24,1	101,9	0,0 %	9,5 %	0,0 %	3,6 %
Artritis psoriásica	98	191	18,1	39,1	0,0 %	6,8 %	0,0 %	2,1 %
Psoriasis en placas	281	1175	16,1	50,1	0,4 %	7,7 %	0,0 %	3,4 %

1. Los pacientes placebo recibieron metotrexato mientras que los pacientes infliximab recibieron tanto infliximab como metotrexato. **2.** Los pacientes placebo en los 2 ensayos de Fase III en enfermedad de Crohn, ACCENT I y ACCENT II, recibieron una dosis inicial de 5 mg/kg de infliximab al comienzo del ensayo y recibieron placebo en la fase de mantenimiento. Los pacientes que fueron aleatorizados en el grupo de mantenimiento de placebo y después fueron cruzados a infliximab, están incluidos en el grupo de infliximab en el análisis de ALT. Los pacientes placebo en el ensayo de Fase IIIb en enfermedad de Crohn, SONIC, recibieron 2,5 mg/kg/día de AZA como control activo, además de las perfusiones de placebo de infliximab. **3.** Número de pacientes evaluados para ALT.**4.** La mediana de seguimiento está basada en los pacientes tratados.

Infecciones e infestaciones: *Muy frecuentes*: infección vírica (por ejemplo influenza, infección por herpes virus) *Frecuentes:* infecciones bacterianas (por ejemplo septicemia, celulitis, abcesos) *Poco frecuentes:* tuberculosis, infecciones fúngicas (por ejemplo candidiasis) *Raras*: meningitis, infecciones oportunistas(tales como infecciones fúngicas invasivas [neumocistiasis, histoplasmosis, aspergilosis, coccidioidomicosis, criptococosis, blastomicosis], infecciones bacterianas [micobacterianas atípicas, listeriosis, salmonelosis] e micobacterianas atípicas, listeriosis, salmonelosis] *Frecuencia no conocida:* infección postvacunal (tras la exposición a infliximab en el útero)*. **Neoplasias benignas**, **malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos):** *Raras:* Linfoma, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemia, melanoma, cáncer de cuello uterino. *Frecuencia no conocida:* Linfoma de células T hepatoesplénico (principalmente en adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), carcinoma de células de Merkel **Transtornos de la sangre y del sistema linfático:** *Frecuentes*: Neutropenia, leucopenia, anemia, linfadenopatía *Poco frecuentes:* Trombocitopenia, linfopenia, linfocitosis *Raros:* Agranulocitosis (incluyendo lactantes expuestos a infliximab en el útero), púrpura trombótica trombocitopénica, pancitopenia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática **Transtornos del sistema inmonológico:** *Frecuentes:* Síntoma alérgico respiratorio *Poco frecuentes:* Reacción anafiláctica, síndromes pseudolúpicos, enfermedad del suero o reacción similar a la enfermedad del suero *Raros*: Shock anafiláctico, vasculitis, reacción similar a sarcoidosis **Transtornos psiquiátricos:** *Frecuentes*:Depresión, insomnio *Poco frecuentes:* Amnesia, agitación, confusión, somnolencia, nerviosismo *Raros:* Apatía **Transtorno del sistema nervioso**: *Muy frecuentes:* Cefaleas *Frecuentes*: Vértigo, mareo, hipoestesia, parestesia *Poco frecuentes:* Crisis convulsivas, neuropatías *Raros:* Mielitis transversa, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central (enfermedad similar a la esclerosis múltiple y la neuritis óptica), enfermedades desmielinizantes periféricas (como el síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuropatía motora multifocal) **Transtornos oculares:** *Frecuentes:* Conjuntivitis *Poco frecuentes:* Queratitis, edema periorbitario, orzuelo *Raros:* Endoftalmitis *Frecuencia no conocida:* Pérdida visual transitoria ocurrida durante o en las dos horas después de la perfusión **Transtornos cardiacos:** *Frecuentes:* Taquicardia, palpitaciones *Poco frecuentes:* Fallo cardíaco (nuevo o empeoramiento), arritmia, síncope, bradicardia *Raros:* Cianosis, derrame pericárdico *Frecuencia no conocida:* Isquemia de miocardio/infarto de miocardio ocurrido durante o en las dos horas después de la perfusión. **Tanstornos vasculares:** *Frecuentes:* Hipotensión, hipertensión, equimosis, sofocos, enrojecimiento facial *Poco frecuentes:* Isquemia periférica, tromboflebitis, hematoma *Raros:* Insuficiencia circulatoria, petequias, vasoespasmo **Transtornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** *Muy frecuentes:* Infección del tracto respiratorio superior, sinusitis *Frecuentes:* Infección del tracto respiratorio inferior (por ejemplo bronquitis, neumonía), disnea, epistaxis *Poco frecuentes:* Edema pulmonar, broncoespasmo, pleuresía, derrame pleural *Raros:* Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo enfermedad de progresión rápida, fibrosis pulmonar y neumonitis **Transtornos gastrointestinales**: *Muy frecuentes:* Dolor abdominal, náusea *Frecuentes:* Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dispepsia, reflujo gastroesofágico, estreñimiento *Poco frecuentes:* Perforación intestinal, estenosis intestinal, diverticulitis, pancreatitis, queilitis **Trasntornos hepatobiliares:** *Frecuentes:* Función hepática anormal, elevación de transaminasas *Poco frecuentes:* Hepatitis, daño hepatocelular, colecistitis *Raros*: Hepatitis autoinmune, ictericia *Frecuencia no conocida:* Fallo hepático **Transtornos de la piel y del tejido subcutáneo:** *Frecuentes:* Nueva aparición o empeoramiento de psoriasis, incluyendo psoriasis pustular (principalmente palmar y plantar), urticaria, erupción, prurito, hiperhidrosis, sequedad cutánea, dermatitis fúngica, eczema, alopecia *Poco frecuentes:* Erupción vesicular, onicomicosis, seborrea, rosácea, papiloma cutáneo, hiperqueratosis, pigmentación anormal de la piel *Raros:* Necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, furunculosis *Frecuencia no conocida:* Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis **Transtornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** *Frecuentes:* Artralgias, mialgia, dolor de espalda **Trasntornos renales y urinarios:** *Frecuentes:* Infección del tracto urinario *Poco frecuentes:* Pielonefritis **Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** *Poco frecuentes:* Vaginitis **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** *Muy frecuentes:* Reacción relacionada con la perfusión, dolor *Frecuentes:* Dolor torácico, fatiga, fiebre, reacción en el punto de inyección, escalofríos, edema *Poco frecuentes:* Alteraciones en la cicatrización *Raros:* Lesión granulomatosa **Exploraciones complementarias:** *Poco frecuentes:* Autoanticuerpos positivos *Raras:* Alteraciones del complemento. (*): incluyendo tuberculosis bovina (infección diseminada por BCG), ver sección 4.4. Reacciones relacionadas con la perfusión: En los ensayos clínicos se definió una reacción relacionada con la perfusión como cualquier acontecimiento adverso que se produzca durante una perfusión o en 1 hora después de la perfusión. En los ensayos clínicos en Fase III, el 18 % de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 5 % de los pacientes tratados con placebo experimentaron una reacción relacionada con la perfusión. En general, una mayor proporción de pacientes que recibieron infliximab en monoterapia experimentaron una reacción relacionada con la perfusión en comparación con los pacientes que recibieron infliximab con inmunomoduladores concomitantes. Aproximadamente el 3 % de los pacientes interrumpió el tratamiento por reacciones relacionadas con la perfusión y todos los pacientes se recuperaron con o sin necesidad de tratamiento. De los pacientes tratados con infliximab que tuvieron una reacción a la perfusión durante el período de inducción, hasta la semana 6, el 27 % experimentaron una reacción a la perfusión durante el período de mantenimiento, de la semana 7 a la semana 54. De los pacientes que no tuvieron una reacción a la perfusión durante el período de inducción, el 9 % experimentaron una reacción a la perfusión durante el período de mantenimiento. En un ensayo clínico en pacientes con artritis reumatoide (ASPIRE), las tres primeras perfusiones fueron administradas durante 2 horas. Se permitió reducir la duración de las perfusiones posteriores a no menos de 40 minutos en pacientes que no experimentaron reacciones graves a la perfusión. En este ensayo, el sesenta y seis por ciento de los pacientes (686 de un total de 1.040) recibieron al menos una perfusión de duración reducida de 90 minutos o menos, y el 44 % de los pacientes (454 de un total de 1.040) recibieron al menos una perfusión de duración reducida de 60 minutos o menos. De los pacientes tratados con infliximab que recibieron al menos una perfusión de duración reducida, se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 15 % de los pacientes y reacciones graves a la perfusión en el 0,4 % de los pacientes. En un ensayo clínico en pacientes con enfermedad de Crohn (SONIC), las reacciones relacionadas con la perfusión se produjeron en el 16,6 % (27/163) de los pacientes que recibieron infliximab en monoterapia, en el 5 % (9/179) de los pacientes que recibieron infliximab en combinación con AZA, y en el 5.6 % (9/161) de los pacientes que recibieron AZA en monoterapia. Se produjo una reacción grave a la perfusión (<1 %) en un paciente que recibía infliximab en monoterapia. En la experiencia postcomercialización, los casos de reacciones anafilácticas, incluido el edema laríngeo/faríngeo y el broncoespasmo severo, y las crisis convulsivas se han asociado con la administración de infliximab. También se han notificado casos extremadamente raros de pérdida visual transitoria e isquemia/infarto de miocardio ocurridos durante o en las dos horas después de la perfusión de infliximab (ver sección 4.4). Reacciones a la perfusión tras la readministración de infliximab: Se diseñó un ensayo clínico en pacientes con psoriasis de moderada a grave para evaluar la eficacia y seguridad de una terapia de mantenimiento a largo plazo frente a la readministración con un régimen de inducción de infliximab (máximo cuatro infusiones en las semanas 0, 2, 6 y 14) tras una exacerbación de la enfermedad. Los pacientes no recibieron ninguna terapia inmunosupresora concomitante. En el brazo de readministración, el 4 % de los pacientes (8/219) experimentaron una reacción grave a la perfusión frente a <1 % (1/222) en terapia de mantenimiento. La mayoría de las reacciones graves a la perfusión ocurrieron en la semana 2, durante la segunda perfusión. El intervalo entre la última dosis de mantenimiento y la primera dosis de una nueva inducción osciló entre 35-231 días. Los síntomas incluyeron, aunque no se limitaron a, disnea, urticaria, edema facial e hipotensión. En todos los casos, se suspendió la administración de infliximab y/o se inició otro tratamiento con una total resolución de los signos y síntomas. Hipersensibilidad tardía: En ensayos clínicos, las reacciones de hipersensibilidad tardía han sido poco frecuentes y se han producido tras intervalos libres de infliximab menores de 1 año. En los estudios en psoriasis, las reacciones de hipersensibilidad tardía se produjeron temprano en el curso de tratamiento. Los signos y síntomas incluyeron mialgia y/o artralgias con fiebre y/o rash, y algunos pacientes experimentaron prurito, edema facial, de la mano o labial, disfagia, urticaria, dolor de garganta y cefalea. No existen suficientes datos sobre la incidencia de reacciones de hipersensibilidad tardía tras intervalos libres de infliximab de más de 1 año, pero datos limitados de los ensayos clínicos sugieren un incremento del riesgo de hipersensibilidad tardía a medida que aumenta el intervalo libre de infliximab (ver sección 4.4). En un ensayo clínico de 1 año de duración con perfusiones repetidas en pacientes con enfermedad de Crohn (estudio ACCENT I), la incidencia de reacciones de tipo enfermedad del suero fue del 2,4 %. Inmunogenicidad: Los pacientes que desarrollaron anticuerpos frente a infliximab tuvieron más probabilidades (aproximadamente 2-3 veces) de desarrollar reacciones relacionadas con la perfusión. El empleo concomitante de agentes inmunosupresores pareció reducir la frecuencia de reacciones relacionadas con la perfusión. En ensayos clínicos que emplean dosis únicas y múltiples de infliximab en intervalos de 1 a 20 mg/kg, los anticuerpos frente a infliximab se detectaron en el 14 % de los pacientes con alguna terapia inmunosupresora y en el 24 % de los pacientes sin terapia inmunosupresora. En pacientes con artritis reumatoide que recibieron las dosis recomendadas de tratamiento de repetición con metotrexato, el 8 % de los pacientes desarrollaron anticuerpos frente a infliximab. En los pacientes con artritis psoriásica que recibieron 5 mg/kg con y sin metotrexato, se produjeron anticuerpos en el 15 % de todos los pacientes (se produjeron anticuerpos en el 4 % de los pacientes que recibieron metotrexato y en el 26 % de los pacientes que no recibieron metotrexato al comienzo del tratamiento). En los pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron tratamiento de mantenimiento, se produjeron anticuerpos frente a infliximab en el 3,3 % de los pacientes que recibieron inmunosupresores y en el 13,3 % de los pacientes que no recibieron inmunosupresores. La incidencia de anticuerpos se multiplicó por 2-3 veces en pacientes tratados episódicamente. Debido a limitaciones metodológicas, un análisis negativo no excluyó la presencia de anticuerpos frente a infliximab. En algunos pacientes que desarrollaron títulos altos de anticuerpos frente a infliximab se evidenció una reducción de la eficacia. En pacientes con psoriasis tratados con infliximab en régimen de mantenimiento con ausencia de inmunomoduladores concomitantes, aproximadamente el 28 % desarrolló anticuerpos frente a infliximab (ver sección 4.4 “Reacciones a la perfusión e hipersensibilidad”). Infecciones: En pacientes tratados con infliximab se han observado tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida septicemia y neumonía, fúngicas invasivas, víricas, y otras infecciones oportunistas. Algunas de estas infecciones han tenido desenlacemortal; las infecciones oportunistas notificadas con mayor frecuencia con un índice de mortalidad >5 % incluyen neumocistiasis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis (ver sección 4.4). En ensayos clínicos, un 36 % de los pacientes tratados con infliximab fueron tratados por infecciones en comparación con un 25 % de los pacientes tratados con placebo. En ensayos clínicos en artritis reumatoide, la incidencia de infecciones graves, incluida neumonía, fue superior en pacientes tratados con infliximab más metotrexato que en los tratados solamente con metotrexato especialmente a dosis de 6 mg/kg o superiores (ver sección 4.4). En las notificaciones espontáneas de postcomercialización, las infecciones son los acontecimientos adversos graves más frecuentes. Algunos de los casos han tenido unas consecuencias mortales. Casi el 50 % de las muertes notificadas se han asociado a infección. Se han notificado (ver sección 4.4) casos de tuberculosis, algunas veces mortal, incluyendo tuberculosis miliar y tuberculosis con localización extrapulmonar. Neoplasias y alteraciones linfoproliferativas: En ensayos clínicos con infliximab en los que se trataron 5.780 pacientes, que representaban 5.494 años-paciente, se detectaron 5 casos de linfomas y 26 neoplasias que no fueron linfoma, en comparación con ningún linfoma y 1 neoplasia que no fue linfoma, detectados entre los 1.600 pacientes tratados con placebo, representando 941 años-paciente. En el seguimiento de la seguridad a largo plazo en los ensayos clínicos con infliximab, de hasta 5 años, representando 6.234 años-paciente (3.210 pacientes), se notificaron 5 casos de linfoma y 38 casos de neoplasias que no fueron linfoma. Se han notificado casos de neoplasias, incluidos linfomas, en la fase postcomercialización (ver sección 4.4). En un ensayo clínico preliminar que incluía pacientes con EPOC, de moderada a severa, que eran fumadores habituales o antiguos fumadores, se trataron 157 pacientes adultos con infliximab a dosis similares a las utilizadas en artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. Nueve de estos pacientes desarrollaron neoplasias, incluido 1 linfoma. La duración media de seguimiento fue de 0,8 años (incidencia 5,7 % [IC del 95 % 2,65 % - 10,6 %]). Se notificó una neoplasia entre 77 pacientes control (duración media de seguimiento 0,8 años; incidencia 1,3 % [IC del 95 % 0,03 % - 7,0 %]). La mayoría de las neoplasias se desarrollaron en el pulmón o en cabeza y cuello. Un estudio

retrospectivo de cohorte de base poblacional encontró una incidencia mayor de cáncer de cuello uterino en mujeres con artritis reumatoide tratadas con infliximab en comparación con pacientes que carecían de antecedentes de tratamiento biológico o con la población en general, incluyendo aquellas mayores de 60 años (ver sección 4.4). Además, se han notificado en la fase de postcomercialización casos raros de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con infliximab que en su gran mayoría ocurrieron en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, y la mayor parte fueron adolescentes o adultos jóvenes (ver sección 4.4). Insuficiencia cardíaca: En un estudio en Fase II enfocado a evaluar infliximab en la insuficiencia cardíaca congestiva, se observó en pacientes tratados con infliximab una mayor incidencia de mortalidad debida al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, especialmente en aquellos tratados con la dosis más alta de 10 mg/kg (esto es, dos veces la dosis máxima aprobada). En este ensayo 150 pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de grado III-IV según la clasificación NYHA (fracción de eyección ventricular izquierda ≤35 %) fueron tratados con 3 perfusiones de infliximab 5 mg/kg, 10 mg/kg o placebo durante 6 semanas. A las 38 semanas, 9 de 101 pacientes tratados con infliximab (2 a 5 mg/kg y 7 a 10 mg/kg) murieron en comparación con una muerte de entre 49 pacientes tratados con placebo. En pacientes tratados con infliximab ha habido notificaciones postcomercialización de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, con y sin factores precipitantes identificables. También ha habido notificaciones postcomercialización raras de insuficiencia cardíaca de nueva aparición, incluyendo insuficiencia cardíaca en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida. Algunos de estos pacientes eran menores de 50 años de edad. Acontecimientos hepatobiliares: En ensayos clínicos, se han observado elevaciones leves o moderadas de ALT y AST en pacientes que recibían infliximab, sin progresión a daño hepático severo. Se han observado elevaciones de ALT ≥5 x Límite Superior de la Normalidad (LSN) (ver tabla 2). Se observaron elevaciones de aminotransferasas (ALT más frecuente que AST) en mayor proporción en pacientes que recibieron infliximab que en controles, tanto cuando se administró infliximab en monoterapia como cuando se utilizó en combinación con otros agentes inmunosupresores. La mayoría de las alteraciones de las aminotransferasas fueron pasajeras; no obstante, un pequeño número de pacientes experimentó elevaciones más prolongadas. En general, los pacientes que desarrollaron elevaciones de ALT y AST fueron asintomáticos, y las alteraciones disminuyeron o desaparecieron, tanto con una continuación o interrupción del tratamiento con infliximab, como modificando la terapia concomitante. Durante la vigilancia postcomercialización, se han notificado casos muy raros de ictericia y hepatitis, algunos con características de hepatitis autoinmune, en pacientes que recibieron infliximab (ver sección 4.4). Anticuerpos antinucleares (ANA)/Anticuerpos anti ADN bicatenario (dsDNA): En ensayos clínicos aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con infliximab que fueron negativos para ANA en la visita basal desarrollaron positividad para ANA durante el estudio en comparación con aproximadamente una quinta parte de los pacientes tratados con placebo. Se detectaron anticuerpos anti-dsDNA por primera vez en aproximadamente el 17 % de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 0 % de los pacientes tratados con placebo. En la última evaluación, el 57 % de los pacientes tratados con infliximab permaneció positivo para anti-dsDNA. Los casos de lupus y pseudolupus, sin embargo, siguen siendo poco frecuentes (ver sección 4.4). Población pediátrica *Pacientes con artritis reumatoide juvenil:* Se estudió infliximab en un ensayo clínico con 120 pacientes (intervalo de edad: 4-17 años) con artritis reumatoide juvenil activa a pesar de estar en tratamiento con metotrexato. Los pacientes recibieron 3 o 6 mg/kg de infliximab como régimen de inducción de 3 dosis (semanas 0, 2, 6 o semanas 14, 16, 20 respectivamente) seguido de terapia de mantenimiento cada 8 semanas, en combinación con metotrexato. *Reacciones a la perfusión* Las reacciones a la perfusión se produjeron en el 35 % de los pacientes con artritis reumatoide juvenil que recibieron 3 mg/kg en comparación con el 17,5 % de los pacientes que recibieron 6 mg/kg. En el grupo de 3 mg/kg de infliximab, 4 de un total de 60 pacientes presentaron reacciones graves a la perfusión y 3 pacientes notificaron una posible reacción anafiláctica (2 de ellas figuraron entre las reacciones graves a la perfusión). En el grupo de 6 mg/kg, 2 de un total de 57 pacientes presentaron reacción grave a la perfusión, uno de los cuales presentó una posible reacción anafiláctica (ver sección 4.4). *Inmunogenicidad* Se desarrollaron anticuerpos frente a infliximab en el 38 % de los pacientes que recibieron 3 mg/kg en comparación con el 12 % de los pacientes que recibieron 6 mg/kg. Los títulos de anticuerpos fueron notablemente superiores para el grupo de 3 mg/kg en comparación con el grupo de 6 mg/kg. *Infecciones* Se produjeron infecciones en el 68 % (41/60) de los niños que recibieron 3 mg/kg a lo largo de 52 semanas, en el 65 % (37/57) de los niños que recibieron 6 mg/kg de infliximab durante 38 semanas y en el 47 % (28/60) de los niños que recibieron placebo a lo largo de 14 semanas (ver sección 4.4). *Pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn:* Las siguientes reacciones adversas se notificaron más frecuentemente en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn que participaron en el ensayo REACH (ver sección 5.1 de la FT extensa) que en pacientes adultos con enfermedad de Crohn: anemia (10,7 %), sangre en heces (9,7 %), leucopenia (8,7 %), enrojecimiento facial (8,7 %), infección vírica (7,8 %), neutropenia (6,8 %), fractura ósea (6,8 %), infección bacteriana (5,8 %) y reacción alérgica en el tracto respiratorio (5,8 %). A continuación se comentan otras consideraciones especiales. *Reacciones relacionadas con la perfusión* En REACH, el 17,5 % de los pacientes aleatorizados experimentaron 1 o más reacciones a la perfusión. No se produjeron reacciones a la perfusión graves, y 2 pacientes del ensayo REACH presentaron reacciones anafilácticas que no fueron graves. *Inmunogenicidad* Se detectaron anticuerpos frente a infliximab en 3 (2,9 %) pacientes pediátricos. *Infecciones* En el ensayo REACH, se notificaron infecciones en el 56,3 % de los pacientes aleatorizados tratados con infliximab. Las infecciones se notificaron más frecuentemente en los pacientes que recibieron perfusiones cada 8 semanas que en los que recibieron perfusiones cada 12 semanas (73,6 % y 38,0%, respectivamente), mientras que las infecciones graves se notificaron en 3 pacientes del grupo de tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas y en 4 pacientes del grupo de tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas. Las infecciones notificadas más frecuentemente fueron infección del tracto respiratorio superior y faringitis, y la infección grave notificada más frecuentemente fue el absceso. Se notificaron tres casos de neumonía (1 grave) y 2 casos de herpes zoster (ninguno fue grave). *Pacientes pediátricos con colitis ulcerosa:* En general, las reacciones adversas notificadas en los ensayos de colitis ulcerosa en pediatría (C0168T72) y en los estudios de colitis ulcerosa en adultos (ACT 1 y ACT 2) fueron generalmente coincidentes. En C0168T72, las reacciones adversas más frecuentes fueron infección del tracto respiratorio superior, faringitis, dolor abdominal, fiebre y cefalea. La reacción adversa más frecuente fue empeoramiento de la colitis ulcerosa, cuya incidencia fue mayor en pacientes con una pauta de administración cada 12 semanas frente a la pauta de administración cada 8 semanas. *Reacciones relacionadas con la perfusión* En total, 8 (13,3 %) de 60 pacientes tratados experimentaron una o más reacciones a la perfusión, con 4 de 22 (18,2 %) del grupo de tratamiento cada 8 semanas y 3 de 23 (13,0 %) del grupo de tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas. No se notificaron reacciones graves a la perfusión. Todas las reacciones a la perfusión fueron de intensidad leve o moderada. *Inmunogenicidad* Se detectaron anticuerpos frente a infliximab en 4 (7,7 %) pacientes hasta la semana 54. *Infecciones* Se notificaron reacciones en 31 (51,7 %) de 60 pacientes tratados en C0168T72 y 22 (36,7 %) requirieron tratamiento antimicrobiano oral o parenteral. El porcentaje de pacientes con infecciones en C0168T72 fue similar al estudio (REACH) de la enfermedad de Crohn en pediatría pero mayor que el porcentaje en los estudios de colitis ulcerosa en adultos (ACT 1 y ACT 2). La incidencia general de infecciones en C0168T72 fue 13/22 (59 %) en el grupo de tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas y 14/23 (60,9 %) en el grupo de tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas. Las infecciones del sistema respiratorio notificadas más frecuentemente fueron infección del tracto respiratorio superior (7/60 [12 %]) y faringitis (5/60 [8 %]). Se notificaron infecciones graves en 12 % (7/60) de todos los pacientes tratados. En este estudio, hubo más pacientes en el grupo de edad entre 12 y 17 años que en el grupo de edad entre 6 y 11 años (45/60 [75,0 %]) frente a 15/60 [25,0 %]). Siendo el número de pacientes en cada subgrupo demasiado pequeño para sacar cualquier conclusión definitiva sobre el efecto de la edad en los acontecimientos de seguridad, hubo un porcentaje mayor de pacientes con acontecimientos adversos graves e interrupción del tratamiento debido a acontecimientos adversos en el grupo de edad menor que en el grupo de edad mayor. Si bien el porcentaje de pacientes con infecciones fue también mayor en el grupo de edad menor, en el caso de las infecciones graves, el porcentaje fue similar en los dos grupos de edad. En general, los porcentajes de acontecimientos adversos y reacciones a la perfusión fueron similares en los grupos de edad entre 6 y 11 y entre 12 y 17 años. Experiencia postcomercialización Las reacciones adversas graves y espontáneas de la fase de postcomercialización con infliximab en la población pediátrica han incluido neoplasias, incluidos linfomas de células T hepatoesplénicos, alteraciones pasajeras en las enzimas hepáticas, síndromes pseudolúpicos y positividad a anticuerpos (ver secciones 4.4 y 4.8). Información adicional sobre poblaciones especiales *Pacientes de edad avanzada (≥65 años)* En los ensayos clínicos de artritis reumatoide, la incidencia de infecciones graves fue mayor en pacientes de más de 65 años tratados con infliximab y metotrexato (11,3 %) que en los pacientes menores de 65 años de edad (4,6 %). En los pacientes tratados con metotrexato solo, la incidencia de infecciones graves fue del 5,2 % en pacientes mayores de 65 años frente al 2,7 % en pacientes menores de 65 años (ver sección 4.4). Notificación de sospechas de reacciones adversas Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **4.9 Sobredosis** No se han notificado casos de sobredosis. Se han administrado dosis únicas de hasta 20 mg/kg sin efectos tóxicos. **5. DATOS FARMACÉUTICOS 5.1 Lista de excipientes** Sacarosa, polisorbato 80, dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, hidrogenofosfato de sodio dihidrato. **5.2 Incompatibilidades** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **5.3 Periodo de validez** 60 meses. Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de la solución reconstituida durante 24 horas a 25°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto deberá usarse tan pronto como sea posible pero dentro de las 3 horas de la reconstitución y dilución. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación antes de su utilización son responsabilidad del usuario y no deberán sobrepasar 24 horas a 2ºC -8 ºC. **5.4 Precauciones especiales de conservación** Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 5.3. **5.5 Naturaleza y contenido del envase** Vial de vidrio Tipo 1 con un tapón de goma (butilo) y un cierre de aluminio con un disco extraíble. Remsima está disponible en envases con 1 vial. **5.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones** 1. Es necesario calcular la dosis y el número de viales de Remsima. Cada vial de Remsima contiene 100 mg de infliximab. También es preciso calcular el volumen total de solución reconstituida de Remsima necesario. 2. En condiciones asépticas, se debe reconstituir cada vial de Remsima con 10 ml de agua para preparaciones inyectables, utilizando una jeringa equipada con una aguja de calibre 21 (0,8 mm) o menor. Es preciso retirar el tapón extraíble del vial y limpiar la parte superior con una torunda de algodón empapada en alcohol al 70 %. Se debe insertar la aguja de la jeringa en el vial en el centro del tapón de goma y dirigir el agua para preparaciones inyectables hacia la pared de vidrio del vial. La solución debe removerse con suavidad mediante un movimiento rotatorio del vial para disolver el polvo. Debe evitarse la agitación prolongada o vigorosa. EL VIAL NO DEBE AGITARSE. Es posible que durante la reconstitución se forme espuma en la solución. La solución reconstituida debe reposar durante 5 minutos. La solución debe ser de incolora a amarillo claro y opalescente. En la solución pueden aparecer unas finas partículas translúcidas, ya que infliximab es una proteína. La solución no debe utilizarse si presenta partículas opacas, alteración del color u otras partículas extrañas. 3. El volumen de solución reconstituida de Remsima necesario debe diluirse hasta 250 ml con solución para perfusión 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico. Esto puede realizarse extrayendo del frasco de vidrio o de la bolsa de perfusión de 250 ml un volumen de la solución para perfusión 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico igual al volumen de Remsima reconstituido. El volumen de solución reconstituida de Remsima necesario debe añadirse lentamente al frasco o bolsa de perfusión de 250 ml y mezclarse suavemente. 4. La solución para perfusión intravenosa debe administrarse durante un período no inferior al tiempo de perfusión recomendado (ver sección 4.2). Debe usarse sólo un equipo para perfusión con un filtro de entrada de baja afinidad a proteínas, no pirogénico y estéril (tamaño del poro 1,2 micrómetros o menor). Como no incluye conservantes, se recomienda que la administración de la solución para perfusión intravenosa se comience lo antes posible y dentro de las 3 horas de la reconstitución y dilución. Cuando la reconstitución y dilución se realizan bajo condiciones asépticas, la solución para perfusión de Remsima se puede utilizar dentro de las 24 horas si se conserva entre 2 ºC y 8 ºC. Las porciones no utilizadas de solución para perfusión intravenosa no deben conservarse para su reutilización. 5. Antes de su administración, Remsima se debe inspeccionar visualmente en cuanto a partículas o alteración del color. No debe utilizarse si se observan partículas opacas visibles, alteración del color o partículas extrañas. 6. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Celltrion Healthcare Hungary Kft., 1051 Budapest, Bajcsy-Zsilinszky út 12., 4. em. 410. Hungría **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/1/13/853/001 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Fecha de la primera autorización: 10/septiembre/2013 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/. **PRESENTACIONES DEL PRODUCTO Y PRECIO RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN** Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso hospitalario. Incluido en la oferta del SNS. Para más información, consultar la Ficha Técnica completa del producto.

Better Health, Brighter Future

Mejorar la salud de las personas mediante la innovación líder en medicina

+230 AÑOS DE HISTORIA

1 COMPAÑÍA FARMACÉUTICA EN ASIA

+20 PRODUCTOS EN PIPELINE

18 CENTROS DE INVESTIGACIÓN

PRESENCIA **+70** PAÍSES

+700 PRODUCTOS EN EL MERCADO

Toxicidad de los dobletes de platinos en el cáncer de pulmón no microcítico avanzado

Fecha de recepción: 26/07/2017 - Fecha de aceptación: 19/12/2017

Marín-Gorricho R[1], Alfaro-Olea A[1], Casajus-Navasal A[1], Serrano-Pérez A[1], Nebot-Villacampa MJ[2], Zafra-Morales R[2]
1 Facultativo Especialista en Farmacia Hospitalaria
2 Residente de Farmacia Hospitalaria

Hospital San Pedro de Logroño. La Rioja (España)

RESUMEN

Objetivos: Determinar la incidencia y gravedad de los acontecimientos adversos (AA) asociados al tratamiento de primera línea con dobletes de platino en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado en un hospital de tercer nivel. Describir y comparar el perfil toxicológico de los dobletes de platino usados.

Métodos: Estudio observacional prospectivo realizado desde enero a julio de 2016. Se recogieron los AA de cualquier grado en cada ciclo de quimioterapia. Se evaluaron de acuerdo a NCI CTCAE versión 4.03. Se recogieron datos personales, antropométricos y clínicos. Se efectuó un estudio descriptivo de las variables más relevantes y se realizó la prueba de chi cuadrado o prueba exacta de Fisher para valorar el perfil toxicológico de ambos platinos (SPSS® versión 21).

Resultados: Iniciaron el estudio 45 pacientes, 28 con doblete de cisplatino y 17 con carboplatino. Finalizaron el tratamiento 26 pacientes, el resto abandonaron por diferentes motivos. Casi todos ellos presentaron algún AA y el 33,3% (15) sufrieron alguno grave. El número de AA recogido fue de 196. Los pacientes tratados con doblete de cisplatino tuvieron mayor número de AA y mayores alteraciones gastrointestinales, neurotoxicidad y astenia. Sin embargo, los pacientes tratados con carboplatino tuvieron mayor trombopenia y neutropenia

Conclusiones: La incidencia y gravedad de los AA detectados se ajustan a lo descrito en la bibliografía. El perfil de toxicidad observado es diferente. La mayoría de AA son de gravedad moderada y tratables con medidas de soporte y ceden al finalizar el tratamiento.

Palabras clave: **Carcinoma de pulmón de células no pequeñas, carboplatino, cisplatino, toxicidad, compuestos de platino.**

Correspondencia:
Raquel Marín Gorricho
Hospital San Pedro de Logroño
(Servicio de Farmacia)
C/ Piqueras, 98
26006 Logroño (La Rioja)
Correo electrónico: raquelmg00@hotmail.com

Toxicity of platinum doublets in the advanced non-small cell lung cancer

SUMMARY

Objectives: To determine the incidence and severity of adverse events (AA) associated with first-line treatment with platinum doublets in patients with advanced non-small cell lung cancer in a third-level hospital. Describe and compare the toxicological profile of used platinum doublets.

Methods: Prospective observational study performed from January to July 2016. AAs of any grade were collected in each cycle of chemotherapy. They were evaluated according to NCI CTCAE version 4.03. Personal, anthropometric and clinical data were collected. A descriptive study of the most relevant variables was performed and the chi-square test or Fisher's exact test was performed to assess the toxicological profile of both platinum (SPSS® version 21).

Results: 45 patients were started, 28 with cisplatin doublet and 17 with carboplatin. Twenty-six patients completed the treatment, the rest abandoned for different reasons. Almost all of them had some AA and 33.3% (15) suffered some serious illness. The number of AA collected was 196. Patients treated with cisplatin doublet had greater numbers of AA and greater gastrointestinal disturbances, neurotoxicity and asthenia. However, patients treated with carboplatin had greater thrombopenia and neutropenia.

Conclusions: The incidence and severity of the detected AAs are in accordance with the literature. The observed toxicity profile is different. Most AAs are of moderate severity and are treatable with supportive measures and drop at the end of treatment.

Key Words: **Non-small cell lung carcinoma, carboplatin, cisplatin, toxicity, platinum compounds.**

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón constituye la neoplasia más frecuente en todo el mundo con 1,8 millones de nuevos casos estimados en 2012. Es el cáncer más común en los hombres de todo el mundo con 1,2 millones de casos, el 16,7% del total. Además es la causa más común de muerte debida al cáncer en el mundo, el 19,4% del total[1].

Según los datos publicados por la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC), en 2012 la incidencia de cáncer de pulmón en España fue de 26.715 casos, lo que representa el 16,9% de los tumores entre los varones y el 5,7% entre las mujeres. En 2012 fallecieron en España 21.118 personas por su causa[2].

El cáncer de pulmón se puede dividir en dos grandes grupos: carcinoma de pulmón de células pequeñas o microcítico (CPM) que representa el 15-20% de los casos y el carcinoma de pulmón de células no pequeñas o no microcítico (CPNM)[3]. Entre el 75-80% de los casos diagnosticados de cáncer de pulmón pertenecen al tipo histológico no microcítico y en el momento del diagnóstico más de la mitad de los pacientes presentan enfermedad metastásica no operable o en estadio IV[4].

Los dobletes constituidos por las sales de platino en combinación con fármacos de tercera generación (gemcitabina, paclitaxel, vinorelbina, docetaxel, pemetrexed) constituyen los esquemas farmacoterapéuticos más utilizados en el CPNM avanzado en primera línea de tratamiento. Estos dobletes han sido comparados entre sí y los resultados obtenidos indican que su eficacia es equivalente pero ocasionan diferente perfil de toxicidad[4,5]. Por tanto, la elección del régimen debería basarse en factores como comorbilidades, toxicidad, preferencias del paciente, costes, etc.[6,7]

En el estudio prospectivo y observacional FRAME[8] se concluyó que la elección de un doblete de platino u otro es en base a las características del paciente y de la enfermedad. La quimioterapia basada en cisplatino es actualmente considerada el estándar en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico avanzado pero debido a su toxicidad muchos médicos no la usan de rutina[9]. En una revisión Cochrane se concluyó que aunque el uso de regímenes basados en dobletes de cisplatino tuvo tasas de respuesta más altas no hubo diferencias en la supervivencia global entre los agentes de platino[10].

Se recomienda administrar cuatro ciclos de tratamiento si existe estabilización, y no debe superar los seis ciclos cuando hay respuesta objetiva, ya que más ciclos no mejoran la supervivencia y, sin embargo, aumentan significativamente la toxicidad[11]. El mecanismo clave de la actividad de los platinos radica en la formación de enlaces cruzados de ADN y de aductos covalentes de ADN con otros componentes subcelulares[12].

Los efectos adversos difieren de manera significativa. Los regímenes basados en cisplatino son asociados con mayor riesgo de náuseas, vómitos, toxicidad renal y neurotoxicidad. Por otro lado, las quimioterapias con carboplatino están asociadas con mayor neutropenia, anemia, trombocitopenia y mielosupresión[13,14].

A pesar de que la quimioterapia combinada con platino tiene efectos beneficiosos en cuanto a la supervivencia y el control de los síntomas en personas en tratamiento, también puede producir una serie de efectos adversos no deseables[13].

En este trabajo se pretende determinar tanto la incidencia como la gravedad de los acontecimientos adversos asociados al tratamiento con determinados dobletes de platino en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado en un hospital de tercer nivel. Además describir y comparar el perfil toxicológico de los dobletes de platino usados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional prospectivo realizado en un hospital de tercer nivel desde enero a julio de 2016.

La población estudiada fueron pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico en estadio avanzado que iniciaron tratamiento de primera línea con un doblete de platino durante el periodo de estudio. Se excluyeron todos los pacientes en líneas avanzadas de tratamiento al igual que los que iniciaron esquemas quimioterápicos de platinos en combinación con otros agentes como bevacizumab.

Para valorar la seguridad del tratamiento se registraron todos los acontecimientos adversos (AA), evaluados cada uno de ellos por ciclo en el que se presentaron y por la severidad de acuerdo a los Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute (NCI-CTCAE) versión 4.03[15]. Respecto al momento de manifestación de la toxicidad se clasificó en: toxicidad inmediata, precoz, retardada y tardía.

El análisis de los acontecimientos adversos se centró en los originados durante cada ciclo de tratamiento, es decir, los producidos desde el día 1 de administración de un ciclo de quimioterapia hasta el ciclo siguiente, es decir, en el periodo de tres semanas.

Como la recomendación es administrar entre cuatro y seis ciclos de quimioterapia, se quiso estudiar la toxicidad en todos los pacientes en cuatro ciclos de tratamiento. Los AA agudos se contabilizaron de manera individual en cada ciclo en función de su gravedad debido a que no se estudió el mismo número de pacientes en cada ciclo de tratamiento. Se han realizado análisis por subgrupos estudiando la toxicidad de los dobletes en función de las características clínicas y terapéuticas de los pacientes pero no se han obtenido resultados significativos excepto con la edad, por ello solo se describe este análisis.

Para todos los pacientes incluidos en el estudio se recogieron las siguientes variables: datos personales, antropométricos y clínicos. Estos datos se obtuvieron del programa de historia electrónica Selene-Siemens®, de la aplicación del laboratorio WebLab®, del programa Oncogest® utilizado en el Servicio de Farmacia para la dispensación de citostáticos y de los protocolos quimioterápicos personalizados usados en Hospital de Día.

Para el procesamiento de datos y el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS® versión 21. Las características clínicas y demográficas de los pacientes se resumieron por medio de estadística descriptiva utilizando tablas de frecuencia para las variables categóricas y la media y desviación estándar para las variables continuas.

Para valorar el perfil de toxicidad de ambos dobletes de platino se empleó la prueba de chi-cuadrado o en su defecto, la prueba exacta de Fisher. Un valor de $p<0,05$ fue considerado estadísticamente significativo. Se describió mediante un diagrama de flujo el tamaño muestral del estudio y el número de abandonos junto con el correspondiente motivo.

Los acontecimientos adversos recogidos van a ser notificados al centro de Farmacovigilancia de la comunidad autónoma.

El tratamiento de los datos se realizó conforme a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y en el artículo 16.3 de la Ley 41/2002 de autonomía del paciente básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Se respetaron los principios éticos para la investigación médica en seres humanos promulgados en la Declaración de Helsinki. El protocolo del estudio recibió la aprobación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica.

RESULTADOS

Durante el período de estudio se incluyeron 45 pacientes con CPNM en estadio avanzado que iniciaron tratamiento de primera línea con un doblete de platino. En cuanto a los pacientes estudiados, 32 (71,1%) fueron hombres. En la tabla 1 se muestran las características basales de los pacientes al inicio del estudio. De los pacientes estudiados, 17 (37,8%) fueron tratados con dobletes de carboplatino mientras que 28 (62,2%) recibieron dobletes de cisplatino. Las características clínicas y terapéuticas basales se muestran en la tabla 2.

Se estudiaron los efectos adversos producidos durante la administración de 4 ciclos de quimioterapia cada tres semanas. La toxicidad producida en el primer ciclo se estudió en los 45 pacientes. Durante dos ciclos se pudieron estudiar a 41 pacientes, durante tres ciclos a 32 pacientes. Únicamente pudieron terminar el estudio 26 pacientes. Hubo diferentes motivos de abandono del tratamiento (Figura 1).

Durante el tratamiento sufrieron modificaciones de algún tipo 24 pacientes (53,3%). Dentro de éstas el 20% fueron retrasos en el día de administración del ciclo, el 26,6% fueron reducción de dosis de tratamiento y el 53,4% restante debido a suspensión de algún ciclo del tratamiento quimioterápico. Además 3 (6,7%) pacientes fallecieron durante el tratamiento.

En cuanto a los AA, casi todos los pacientes del estudio presentaron alguno. De los 17 pacientes tratados con algún doblete de carboplatino 15 (88,2%) sufrieron algún tipo de AA y de los 28 pacientes tratados con doblete de cisplatino 25 (89,3%) sufrieron algún AA. El número de AA recogidos fue de 196, 113 (57,6%) en pacientes con doblete de cisplatino y 83 (42,4%) en pacientes con doblete de carboplatino.

De todos ellos, se dieron 33 AA graves (16,83%) (entendiendo como AA grave aquellos clasificados según el sistema de clasificación NCI CTCAE v 4.03 con grado ≥3). 8 (47,1%) pacientes tratados con doblete de carboplatino y 7 (25%) con dobletes de cisplatino desarrollaron algún AA grave. Por lo tanto el 33,3% (15) de los pacientes del estudio sufrieron algún AA grave.

Los AA más graves, de grado 4, encontrados en el estudio fueron 6. Con dobletes de cisplatino fueron mucositis y vómitos mientras que con los dobletes de carboplatino fueron anemia, trombopenia, neutropenia y neutropenia febril (Tabla 3).

Tabla 1
Características basales de los pacientes al inicio del estudio

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica
Edad (años)	42	85	64	9,8
Peso (kg)	40,0	115,0	71,7	17,0
Talla (cm)	145	183	161,2	25,8
SC (m^2)	1,3	2,3	1,8	0,2
IMC (kg/m^2)	16,2	36,6	25,9	4,6

Tabla 2
Características clínicas y terapéuticas basales

Característica	Nº de pacientes con doblete de cisplatino (%)	Nº de pacientes con doblete de carboplatino (%)
Pacientes (n)	28 (62,2)	17 (37,8)
ECOG		
0	16 (57,1)	5 (29,4)
1	9 (32,1)	8 (47,1)
2	2 (7,1)	4 (23,5)
3	1 (3,6)	0 (0)
Histología tumoral		
Adenocarcinoma	18 (64,3)	13 (76,5)
Carcinoma epidermoide	8 (28,6)	3 (17,6)
Carcinoma adenoescamoso	1 (3,6)	0 (0)
Carcinoma sarcomatoide	0 (0)	1 (5,9)
Tumor neuroendocrino	1 (3,6)	0 (0)
Localización de metástasis		
Óseas	7 (25)	5 (29,4)
Mediastino	6 (21,4)	3 (17,6)
Ganglionar	5 (17,8)	3 (17,6)
Cerebral	5 (17,8)	2 (11,9)
Suprarrenal	3 (10,7)	1 (5,9)
Hepáticas	2 (7,1)	3 (17,6)
Intención del tratamiento		
Paliativo	22 (78,6)	15 (88,2)
Adyuvancia	6 (21,4)	2 (11,8)
Tratamiento con radioterapia concomitante		
Sí	9 (32,1)	3 (17,6)

Los AA más frecuentes fueron: anemia 50 episodios (25,5%), astenia 27 (13,7%), disnea 27 (13,7%), dolor óseo 11 (5,6%), trombopenia 11 (5,6%), neutropenia 11 (5,6%) y náuseas 10 (5,1%).

Se obtuvo un perfil de toxicidad (número de AA por ciclo) por paciente estudiado en función del doblete de platino empleado. Se puede observar que los pacientes tratados con doblete de carboplatino presentaron mayor anemia en el ciclo 4 con un resultado estadísticamente significativo (p=0,022). También presentaron mayor trombopenia en el ciclo 1 (p=0,05).

Además los regímenes basados en cisplatino produjeron mayor número de AA de náuseas, vómitos y diarreas en todos los ciclos del tratamiento y también mayor neurotoxicidad no siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

El número de pacientes que presentaron AA no fue igual en todos los esquemas quimioterápicos, depende del doblete de platino usado (Tabla 4).

Destacar que ocho pacientes tratados con doblete de carboplatino presentaron trombopenia frente a tres pacientes tratados con doblete de cisplatino siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p=0,011).

En cuanto al momento de manifestación de la toxicidad: el 16,13% de los AA se produjeron a las horas/días tras la quimioterapia (toxicidad inmediata), el 63,77% de los AA se produjeron a los días/semanas (toxicidad precoz) y el 20,10% restante a las semanas/meses (toxicidad retardada).

Se realizó un análisis por subgrupos y se valoró la toxicidad más frecuente en el estudio en aquellos pacientes ≥ de 70 años (n=14) o < de 70 años (n=31). De estos 14 pacientes mayores de 70 años, 10 recibieron tratamiento con doblete de carboplatino. Con respecto a la edad de los pacientes y la toxicidad de los AA más destacables, se pueden observar los siguientes resultados (Tabla 5).

DISCUSIÓN

El predominio de varones incluidos en el estudio está en concordancia con la mayor incidencia de CPNM descrita en este sexo[2]. El tratamiento inicial de los pacientes con CPNM avanzado es paliativo y tanto el carboplatino como el cisplatino pueden ser opciones de tratamiento. Tienen un efecto similar sobre la supervivencia pero un perfil diferente de toxicidad. Por lo tanto la elección del compuesto con platino debe tener en cuenta el perfil esperado de toxicidad y las comorbilidades del paciente.

El estándar actual para el tratamiento de primera línea en pacientes con CPNM inoperable consiste en dobletes de platino con agentes de tercera generación[7] (gemcitabina, paclitaxel, vinorelbina, docetaxel, etoposido, pemetrexed), éste último especialmente en pacientes con histología no escamosa[16,17].

Como se esperaba en base a la literatura y de la experiencia clínica el perfil de toxicidad de los dos agentes de platino fue diferente[18]. Terapias basadas en cisplatino fueron asociadas con mayor toxicidad no hematológica y terapias con carboplatino asociadas con mayor mielosupresión como trombopenia y neutropenia. Al igual que en el estudio de Luo J. de 2011[19] en el cual se estudiaron 1.014 pacientes tratados con CPNM en estadio IIIB y IV, los pacientes del grupo con carboplatino tenían más probabilidades de experimentar trombocitopenia mientras que la quimioterapia basada en cisplatino en el estudio se asoció con más náuseas y vómitos.

Nuestros resultados coinciden con los del metaanálisis CISCA en el que la quimioterapia basada en cisplatino fue asociada con más náuseas, vómitos y nefrotoxicidad, similarmente a Santana-Dávila *et al.* mientras que no hubo diferencias en la neutropenia[20-22].

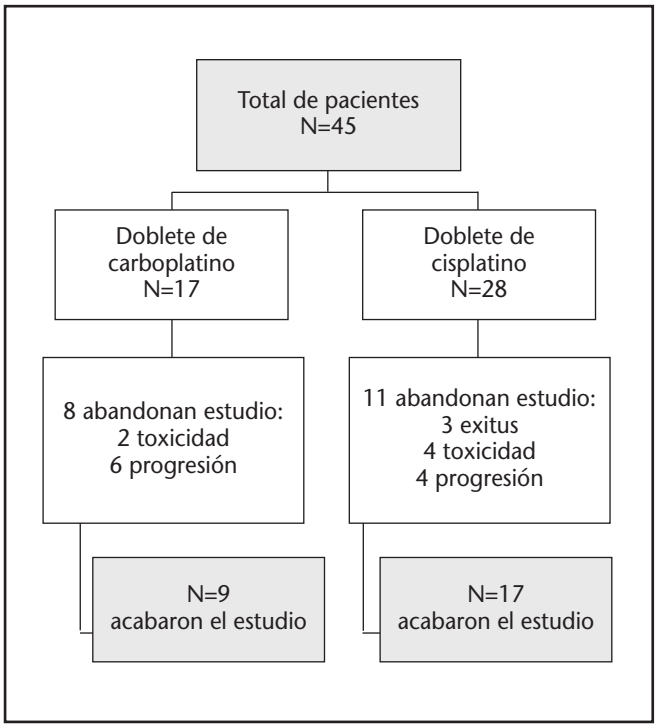
Casi todos los pacientes del estudio presentaron algún acontecimiento adverso, el número fue mayor en aquellos pacientes tratados con doblete de cisplatino. Este dato coincide con el estudio de Santana-Dávila de 2014[22] realizado en pacientes que recibieron quimioterapia basada en cisplatino o en carboplatino en el que se concluye que los pacientes tratados con cisplatino tienen mayor morbimortalidad, complicaciones y sufren mayor tasa de hospitalización. En nuestro estudio al igual que en el de Ohe Y. *et al.* de 2006[23] todas las toxicidades fueron bien toleradas, la mayoría de grado bajo. En nuestro estudio solo 6 AA fueron de grado 4.

En relación a las reacciones de hipersensibilidad, en nuestro trabajo no se ha encontrado ninguna reacción con ningún doblete de platino. Este dato coincide con la literatura científica en el que las reacciones se han descrito a partir de los seis ciclos de tratamiento y con incidencia baja[24]. En este estudio los pacientes recibieron cuatro ciclos de tratamiento.

En relación a la histología tumoral, el adenocarcinoma fue el más observado en nuestro estudio (en el 68,9% de los pacientes), coincidiendo así con el tipo histológico más frecuentemente descrito en la bibliografía.

Más del 50% de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado son diagnosticados en mayores de 70 años de edad. La mortalidad en pacientes más jóvenes está disminuyendo y sigue aumentando entre los ancianos[25]. La edad media de los pacientes de este estudio es 64±9,8 años y el número de pacientes incluidos mayores de 70 años son 14 (31,1%).

Figura 1
Diagrama de flujo de los pacientes del estudio



En un estudio retrospectivo[26] realizado en 62 pacientes mayores de 70 años con CPNM tratados con dobletes de platino la toxicidad fue moderada, neutropenia de grado 3 y 4 fue el efecto adverso más frecuentemente observado. En el análisis por subgrupos realizado en este estudio, no se mostró ningún resultado estadísticamente significativo a pesar del mayor porcentaje de toxicidad en pacientes con edad ≥ a 70 años.

Es importante realizar estudios de seguridad de cada fármaco quimioterápico para conocer el perfil de toxicidad, ya que muchos de estos efectos secundarios pueden ser predecibles y controlables. Además la mayoría de los pacientes son premedicados o postmedicados para controlar estos efectos y tratarlos precozmente. En este estudio la mayoría de los AA observados no son graves pero pueden mermar la calidad de vida del paciente.

Una de las limitaciones del estudio es que sólo el 57,7% de los pacientes pudieron recibir los 4 ciclos de tratamiento recomendados ya que la administración de más ciclos no está relacionada con mayor supervivencia pero sí con mayor toxicidad[11]. Por lo tanto, el tamaño muestral fue bajo con la dificultad de obtener resultados estadísticamente significativos.

Otra limitación es que se han comparado diferentes dobletes de platino, por ello al analizar y comparar la toxicidad no podemos asegurar que se deba a cisplatino o a carboplatino puesto que todos van acompañados de otra molécula diferente. También la recogida de datos de acontecimientos adversos se tuvo que limitar exclusivamente a la valoración en la consulta del oncólogo después de cada ciclo de tratamiento por lo que no recogieron aquellos AA olvidados de describir por los pacientes.

Tabla 3
Acontecimientos adversos graves según doblete de platino usado

Doblete usado	AA grave	Nº AA	Tipo de gravedad
Carboplatino	anemia c1	1	grado 3
Carboplatino	anemia c4	1	grado 3
Carboplatino	dolor óseo c2	1	grado 3
Carboplatino	dolor óseo c3	1	grado 3
Carboplatino	dolor óseo c4	1	grado 3
Carboplatino	disnea c1	1	grado 3
Carboplatino	disnea c3	1	grado 3
Carboplatino	mucositis c2	1	grado 3
Carboplatino	neutropenia c3	2	grado 3
Carboplatino	fatiga c1	1	grado 3
Carboplatino	disfonía c1	1	grado 3
Carboplatino	disfonía c2	1	grado 3
Carboplatino	neutropenia c1	2	grado 3 y 4
Carboplatino	neutropenia febril c2	1	grado 4
Carboplatino	trombopenia c2	1	grado 4
Carboplatino	anemia c3	1	grado 4
Cisplatino	dolor óseo c1	1	grado 3
Cisplatino	dolor óseo c3	1	grado 3
Cisplatino	edemas c4	1	grado 3
Cisplatino	encefalitis c2	1	grado 3
Cisplatino	vómitos c1	1	grado 3
Cisplatino	disfagia c2	1	grado 3
Cisplatino	fatiga c1	1	grado 3
Cisplatino	fatiga c2	2	grado 3
Cisplatino	fatiga c3	1	grado 3
Cisplatino	neurotoxicidad c2	1	grado 3
Cisplatino	neurotoxicidad c3	1	grado 3
Cisplatino	neutropenia c1	1	grado 3
Cisplatino	mucositis c2	1	grado 4
Cisplatino	vómitos c2	1	grado 4

AA: acontecimiento adverso; c1: ciclo 1; c2: ciclo 2; c3: ciclo 3: c4: ciclo 4.

CONCLUSIONES

Los dobletes de platino manejados en primera línea pueden causar una amplia gama de reacciones adversas. La mayoría de los pacientes presentaron durante el estudio algún AA, pero la gravedad e incidencia de los mismos no fue superior a la descrita en bibliografía.

A pesar de pertenecer al mismo grupo terapéutico presentan ciertas características diferenciales y diferente seguridad. Es importante conocer el tipo de toxicidad asociada a cada fármaco para así poder elegir el tratamiento más adecuado. Los pacientes en tratamiento con cisplatino presentaron mayores alteraciones gastrointestinales, neurotoxicidad y astenia y los tratados con carboplatino tuvieron mayor trombopenia y neutropenia. Se ha observado que cisplatino se prescribe con más frecuencia a los pacientes más jóvenes y con mejor estado funcional mientras que carboplatino a personas de edad más avanzada.

Tabla 4
Número de pacientes que presentaron AA

	Doblete carboplatino (%)	Doblete cisplatino (%)	P
AA anemia	11 (64,7)	13 (46,4)	0,233
AA ansiedad	0	4 (14,3)	0,137
AA dolor óseo	2 (11,8)	3 (10,7)	0,335
AA edemas	0	2 (7,1)	0,382
AA disnea	3 (17,6)	5 (17,9)	0,656
AA mucositis	2 (11,8)	4 (14,3)	0,239
AA encefalitis	0	1 (3,6)	0,622
AA náuseas	2 (11,8)	6 (21,4)	0,69
AA vómitos	2 (11,8)	5 (17,9)	0,693
AA disfagia	0	1 (3,6)	0,622
AA trombopenia	8 (47,1)	3 (10,7)	0,011
AA diarreas	1 (5,9)	4 (14,3)	0,635
AA dolor neuropatico	0	3 (10,7)	0,279
AA astenia	4 (23,5)	10 (35,7)	0,392
AA retención urinaria	2 (7,1)	3 (17,6)	0,35
AA anorexia	1 (5,9)	1 (3,6)	0,618
AA neurotoxicidad	1 (5,8)	5 (17,8)	0,489
AA disfonía	1 (5,9)	1 (3,6)	0,99
AA neutropenia febril	2 (11,8)	1 (3,6)	0,547
AA estreñimiento	0	3 (10,7)	0,279
AA disgeusia	0	1 (3,6)	0,99
AA disminución audición	0	1 (3,6)	0,99
AA retinopatía	0	1 (3,6)	0,99
AA neutropenia	5 (29,4)	3 (10,7)	0,265
AA cefalea	1 (5,9)	0	0,378
AA prurito	1 (5,9)	1 (3,6)	0,99

AA: acontecimiento adverso.

Tabla 5
Número de pacientes que presentaron AA según la edad

AA	≥70 años (N=14)	<70 años (N= 31)	P
Anemia	9 (64, 3%)	15 (48,4%)	0,322
Trombopenia	6 (42,9%)	5 (16,1 %)	0,071
Neutropenia	5 (35,7%)	4 (12,9%)	0,077
Neutropenia febril	2 (14,3%)	1 (3,2%)	0,224
Mucositis	2 (14,3%)	4 (12,9%)	0,618
Náuseas	3 (21,4%)	5 (16,1%)	0,689
Vómitos	3 (21,4%)	4 (12,9%)	0,659
Diarreas	1 (7,1%)	4 (12,9%)	0,989
Neurotoxicidad	0	4 (12,9%)	0,294

AA: acontecimiento adverso.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in Globocan 2012. Int J Cancer. 2015;136(5):E359-86.
2. Álvarez FV, Trueba IM, Sanchis JB, López-Rodó LM, Rodríguez SP, de Cos EJ, et al. Recommendations of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery on the diagnosis and treatment of non-small-cell lung cancer. Arch Bronconeumol. 2016;52:2.
3. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. J Thorac Oncol. 2015; 10:1243-60.
4. Gomez Herrero D, Albert Mari A, Merino Sanjuan M, Boquera Ferrer ML, Victor Jimenez Torres N. Toxicity profile and adherence to the pharmacotherapeutic regimen of gemcitabine-carboplatin in non-small cell lung cancer. Farm Hosp. [Internet]. 2011;35(6):298-304.
5. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27(suppl 5):v1-v27.
6. Esteban E, Villanueva N, Fernandez Y, Luque MA, Jimenez P, Jimenez A. Quimioterapia y nuevos fármacos en el carcinoma avanzado de pulmón de células no pequeñas. Gamo. 2005;4(2):29-33.
7. Des Guetz G, Uzzan B, Nicolas P, Valeyre D, Sebbane G, Morere J-F. Comparison of the efficacy and safety of single-agent and doublet chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer in the elderly: A meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. Diciembre de 2012;84(3):340-49.
8. Smit E, Moro-Sibilot D, de Castro Carpeño J, Lesniewski-Kmak K, Aerts J, Villatoro R, et al. Cisplatin and carboplatin-based chemotherapy in the first-line treatment of non-small cell lung cancer: Analysis from the European FRAME study. Lung Cancer. 2016;92:35-40.
9. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung. J Clin Oncol. 2004 Oct 1;22(19):3852-9.
10. De Castria TB, da Silva EMK, Gois AFT, Riera R. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. Cochrane Database Systematic Reviews. 16 de agosto de 2013;(8):CD009256.
11. Rossi A, Chiodini P, Sun J-M, O Brien MER, von Plessen C, Barata F, et al. Six fewer planned cycles of first-line platinum based chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta- analysis of individual patient data. Lancet Oncol. Octubre de 2014; 15(11):1254-62.
12. Ho GY, Woodward N, Coward JIG. Cisplatin versus carboplatin: comparative review of therapeutic management in solid malignancies. Crit Rev Oncol Hematol. Junio de 2016;102:37-46.
13. Trojan A, Burnand B, Giannelli M. Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. Lung Cancer. 2008;59(1):1-11.
14. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: The COCIS meta-analysis of individual patient data. J Clin Oncol. 2012;30(14):1692-98.
15. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Department of health and human services; 2010 (v4.03)
16. Lu S, Cheng Y, Zhou C, Wang J, Yang JC-H, Zhang P, et al. Meta-Analysis of First-Line Pemetrexed Plus Platinum Treatment in Compared to Other Platinum-Based Doublet Regimens in Elderly East Asian Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. Clin Lung Cancer. 1 de septiembre de 2016;17(5):e103-12.
17. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Nonsamll cell lung cancer. Version 3. 2017 http://www.nccn.com (accessed Dec, 2016).
18. Azzoli C G, Temin S. & Giaccone G. 2011 Focused update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. J Oncol Pract. 2012;8:63-66.
19. Luo J, Leaw SJ, Xu Y, Zheng D. Comparison of cisplatin- and carboplatin-based third-generation chemotherapy in 1,014 Chinese patients with advanced non-small-cell lung cancer. Med Oncol Northwood Lond Engl. Diciembre de 2011;28(4):1418-24.
20. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, et al.; CISCA (CISplatin versus CArboplatin) Meta-analysis Group. Cisplatin versus carboplatin based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2007;99:847-57.
21. Tiseo M, Ardizzoni A, Boni L. First- Line Chemotherapy Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Does Cisplatin versus Carboplatin make a difference? J Thorac Oncol. Noviembre de 2014;9(11):e82.
22. Santana-Davila R, Szabo A, Arce-Lara C, Williams CD, Kelley MJ, Whittle J. Cisplatin versus Carboplatin-Based Regimens for the Treatment of Patients with Metastatic Lung Cancer. An Analysis of Veterans Health Administration Data. J Thorac Oncol. 1 de mayo de 2014;9(5):702-9.
23. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cáncer: Four- Arm Cooperative Study in Japan. Ann Oncol. 20 de Noviembre de 2006;18(2):317-23.
24. Cortijo-Cascajares S, Jiménez-Cerezo MJ, Herreros de Tejada A. Revisión de las reacciones de hipersensibilidad a antineoplásicos. Farm Hosp. 2012;36(3):148-58.
25. Pallis AG, Gridelli C, Wedding U, Faivre-Finn C, Veronesi G, Jaklitsch M, et al. Management of elderly patients with NSCLC; updated expert's opinion paper: EORTC Elderly Task Force, Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology. Ann Oncol. 1 de julio de 2014;25(7):1270-83.
26. Piacentini P, Greco F, Mercanti A, Trolese AR, Durante E, Moratello G, et al. Platinum doublets as first-line treatment for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. Tumori. Diciembre de 2013;99(6):650-55.

Desarrollo y Validación de un Módulo educativo para pacientes con Enfermedad Renal Crónica en estadio V de un servicio hospitalario de Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria en Costa Rica

Fecha de recepción: 22/07/2017 - Fecha de aceptación: 24/01/2018

Villegas Bejarano F[1], Pereira Céspedes A[2]
1 Licenciada en Farmacia. Hospital Dr. Tony Facio Castro. Caja Costarricense de Seguro Social (Costa Rica)
2 Máster en Atención Farmacéutica. Departamento de Atención Farmacéutica y Farmacia Clínica
Facultad de Farmacia. Universidad de Costa Rica

RESUMEN
Objetivo: Desarrollar un Módulo Educativo para pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en estadio V de un servicio hospitalario de Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria, que permita su implementación posterior en la consulta de Atención Farmacéutica.
Método: En una primera etapa se realizó una revisión bibliográfica sobre la enfermedad y su tratamiento. Posteriormente, se realizó un estudio piloto, descriptivo y transversal donde se aplicó el instrumento de Factores Predictivos de la Adherencia, en 9 pacientes que pertenecen al Programa de Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria para identificar las principales características y necesidades educativas de la población meta. Se realizaron intervenciones farmacéuticas como la elaboración de organizadores y finalmente, se diseñó una propuesta de módulo educativo tipo rotafolio el cual fue sometido a una validación inicial de expertos por parte de la Red de Atención Farmacéutica para su futura implementación.
Resultados: La revisión bibliográfica realizada y el diagnóstico de la población meta permitió la elaboración y validación de un módulo educativo enfocado a mejorar la adherencia terapéutica en paciente con ERC avanzada.
Conclusión: El módulo educativo es un recurso importante de educación sanitaria para pacientes con ERC avanzada, y se puede ofrecer en el marco de actividades de Atención Farmacéutica, en colaboración con el médico y otros profesionales de salud.

Palabras clave: **Enfermedad renal crónica, atención farmacéutica, adherencia terapéutica, intervenciones farmacéuticas, módulo educativo.**

Correspondencia:
Fiorella Villegas Bejarano
Hospital Tony Facio Castro
(Servicio de Farmacia)
70101 Limón (Costa Rica)
Correo electrónico: fvillegasb@ccss.sa.cr

Development and Validation of an Educational Module for Patients with Chronic Kidney Disease and Stage V of a Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Hospital Service in Costa Rica

SUMMARY

Objective: Develop an Educational Module for patients with chronic kidney disease (CKD) in stage V of a Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Hospital Service, which allows its subsequent implementation in the Pharmaceutical Care consultation.

Method: In a first stage a bibliographic review on the disease and its treatment was carried out. Subsequently, a clinical, descriptive and cross-sectional study was carried out in which the instrument of Predictive Factors of Therapeutic Adherence was applied to 9 patients belonging to the Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Program to identify the main characteristics and educational needs of the target population. Pharmaceutical interventions were carried out, such as the preparation of organizers. Finally, a proposal was made for a rotary type educational module which was submitted to an initial validation of experts by the Pharmaceutical Care Network for its future implementation.

Results: The literature review and the diagnosis of the population have allowed the elaboration and validation of an educational module focused on improving adherence in patients with advanced CKD.

Conclusion: The educational module is an important health education resource for patients with advanced CKD, and can offer within the framework of Pharmaceutical Care activities, in collaboration with the physician and other health professionals.

Key Words: **Chronic kidney disease, pharmaceutical care, therapeutic adherence, pharmaceutical interventions, educational module.**

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) se trata de una destrucción progresiva e irreversible de las nefronas. Es definida como la disminución de la función renal expresada por una tasa de filtración glomerular (TFG) <60mL/min/1.73m^2 o albuminuria de más de 30 mg/día que se manifiesta por más de 3 meses, independientemente de la causa y que repercuten en la condición de salud de un paciente[1].

Según la clasificación realizada por Kidney Disease: Impoving Global Outcomes, el estadio V o fallo renal se presenta cuando la TFG es menor a 15mL/min/1.73m^2 y debe ser sometido a alguna terapia de sustitución como diálisis peritoneal, hemodiálisis o trasplante del órgano[2].

De acuerdo con datos de la Organización Mundial de la Salud, la ERC afecta a cerca del 10% de la población mundial y al ser una patología progresiva y silenciosa, los pacientes son asistidos cuando ya la enfermedad está muy avanzada y las opciones son altamente invasivas y costosas[3]. La ERC afecta a la población de Costa Rica, principalmente en zonas agrícolas, costeras y rurales como lo es la región atlántica.

La Atención Farmacéutica (AF) surge para identificar, prevenir y resolver los problemas relacionados con la farmacoterapia del paciente en aras de promover un uso racional de los medicamentos, y mejorar su calidad de vida. El servicio de AF representa una herramienta indispensable en el paciente con ERC para asistir en la dispensación y seguimiento de su tratamiento farmacológico[4].

En el Hospital Dr. Tony Facio Castro (HTFC) los pacientes con ERC en estadio V que requieren ser intervenidos con Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria (DPCA) son atendidos por Hospital de Día. Actualmente no se cuenta con un programa de Atención Farmacéutica para pacientes con ERC, la creación y validación del módulo educativo facilitará su apertura a corto plazo[5].

El objetivo de esta investigación fue desarrollar un Módulo Educativo, basado en la metodología GAET para pacientes con ERC en estadio V de un servicio hospitalario de Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria, que permita su implementación posterior en la consulta de Atención Farmacéutica de estos pacientes.

METODOLOGÍA

El presente estudio se realizó en tres etapas: 1. Revisión bibliográfica; 2. Diagnóstico de la población meta; 3. Elaboración y validación del módulo educativo.

1. Revisión bibliográfica

En una primera etapa, el diseño empleado fue el de un estudio de revisión bibliográfica. Se realizó una búsqueda de artículos en español e inglés durante enero y febrero de 2017 en distintas bases de datos como Uptodate, Access Pharmacy, Access Medicine, EBSCOhost, usando palabras claves como: Chronic Kidney Disease, Treatment, Pathophysiology, Peritoneal dialysis, Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis; unidos por los conectores: *and* y *or*.

Los criterios de inclusión fueron: artículos en los cuales se trataran aspectos de la metodología Generalidades, Tratamiento, Efectos Adversos y Trámites Administrativos (GAET) en ERC, artículos originales completos, artículos de revisión y trabajos relacionados con atención farmacéutica en enfermedades renales. Los criterios de exclusión fueron artículos que no presentaban resultados y artículos en los cuales se trataran aspectos de la metodología GAET en otras enfermedades.

2. Diagnóstico de necesidades de la población meta

La población meta está conformada por todos los pacientes que se encuentran en el servicio hospitalario de Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria (DPCA) durante el mes de marzo del año 2017.

El diseño de esta segunda parte fue el de un estudio descriptivo, piloto, transversal donde se le aplicó a cada paciente el instrumento de Factores Predictivos de la Adherencia Terapéutica (FPAT). Además, se le realizaron las intervenciones farmacéuticas como: descartar los medicamentos no utilizables, dar información sobre el correcto almacenamiento, elaboración de organizadores como unidosis, cajas por medicamento, horarios, pictogramas, carné de medicación; revisión de los exámenes de laboratorio, aparición de reacciones adversas y educación sobre la enfermedad y su tratamiento.

Toda esta información fue registrada y tabulada. Los datos fueron analizados mediante pruebas de estadística descriptiva (proporciones y porcentajes) con el programa informático Microsoft Excel® 2017.

3. Elaboración del módulo y validación por expertos
La elaboración del módulo se basó en la revisión bibliográfica realizada, el diagnóstico de la población meta y la revisión de otros módulos utilizados en Atención Farmacéutica del centro hospitalario tales como hipertensión arterial, diabetes mellitus, entre otros.

Dicha validación se llevó a cabo por farmacéuticos de la Red de Atención Farmacéutica de la Región Huetar Atlántica y las observaciones realizadas fueron anotadas de forma escrita en el instrumento que brinda la institución para ello. El presente estudio cumplió con la normativa bioética nacional.

RESULTADOS

1. Revisión bibliográfica
De un total de 116 documentos tras la búsqueda, se excluyeron 70 artículos que no se ajustaban a los objetivos de la investigación. Se seleccionaron 46 artículos de los cuales se recopiló la información necesaria de los aspectos básicos sobre la ERC.

2. Diagnóstico de la población meta
A un total de 9 se les aplicó el Instrumento de FPAT, de los cuales 6 son mujeres y 3 hombres. De los 9 pacientes, solo uno vive en Limón, los demás habitan en lugares alejados.

El 78% de los pacientes no tienen estudios de secundaria. Dos de ellos corresponden a población indígena que hablan muy poco español y le es difícil comprender las indicaciones. No saben leer ni escribir, no reconocen números ni colores. Además, se cuenta con una paciente no vidente y otra con problemas de alcoholismo.

La principal comorbilidad de estos pacientes es la hipertensión arterial. El 100% de los pacientes en estudio la presentan. Otras comorbilidades que presenta esta población son: dislipidemia 22,2% (n=2), diabetes mellitus 11,1% (n=1), y artritis reumatoide 11,1% (n=1).

Al evaluar el grado de conocimiento de los pacientes, se demostró que más del 50% de los pacientes afirman desconocer el nombre, complicaciones, pruebas, signos y síntomas de la ERC así como el nombre, dosis, frecuencia, función y horario correcto de la administración de su tratamiento farmacológico.

Seis pacientes no conocen el significado de efecto adverso y algunos de ellos refieren no tomarse ciertos medicamentos porque les genera algún tipo de malestar, principalmente el hierro que les causa problemas gastrointestinales como epigastralgia y el calcio que por el tamaño de la tableta dificulta su deglución.

Ocho pacientes refieren interrumpir su tratamiento principalmente por olvido y desabastecimiento. Además, seis pacientes retiran sus medicamentos en varios centros de salud. El 100% de los pacientes llegó a la consulta de Atención Farmacéutica (CAF) con gran cantidad de medicamentos, muchos de ellos duplicados o vencidos, y presentaban hasta tres recetas para un mismo mes con los mismos tratamientos.

A los 9 pacientes a los que se les aplicó el Instrumento de FPAT, se les continúo brindando Atención Farmacéutica. Uno de ellos fue referido al Área de Salud de Talamanca y de los restantes, 6 mejoraron adherencia de acuerdo al conteo de comprimidos y revisión de las fechas de retiro de medicamentos.

3. Elaboración y validación del módulo educativo
El módulo es un documento impreso de 111 páginas que incluye: Generalidades, Tratamiento, Efectos Adversos y Trámites Administrativos. Se compone de imágenes alusivas y texto que constituye una guía para la persona que brinda la educación al paciente y el paciente observa las imágenes. Se encuentra enfocado a pacientes con ERC avanzada. Este módulo se encuentra disponible en el siguiente enlace https://drive.google.com/file/d/0B8JvLk3wNTnPT1ZJZnkwcXJHVHRZM1hXZWN1TEJKaDAzOXBv/view?usp=sharing.

La validación fue realizada por expertos de la Red de Atención Farmacéutica de la Región Huetar Atlántica, conformada por 9 farmacéuticos de diferentes áreas de salud. Los principales resultados del proceso de validación fueron recomendaciones generales como colocar una imagen por cada idea del texto y no profundizar en la parte de nutrición ya que estos pacientes requieren de una dieta especializada por parte de un nutricionista.

DISCUSIÓN

El presente estudio pretende desarrollar un Módulo Educativo para pacientes con Enfermedad Renal Crónica en estadio V de un servicio hospitalario de Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria que permita su implementación posterior en la consulta de Atención Farmacéutica. Este estudio es pionero en su tipo para esta población de Costa Rica.

Este estudio permite tener una descripción sobre la realidad de la población que se encuentra en el programa e identificar los problemas de adherencia para plantear un abordaje especializado para este grupo de pacientes. Dentro de las principales barreras de adherencia identificadas en esta población destacan:

- El domicilio: 6 pacientes viven en zonas alejadas donde se quedan incomunicados cuando llueve o son tan lejos que dificulta la movilización al centro médico.
- La polimedicación: el 100% de ellos toma más de 5 medicamentos y no todos tienen la misma vía de administración.
- Desconocimiento de la patología y de su tratamiento: más del 50% de los pacientes refieren desconocer la mayoría de los aspectos que se evaluaron.
- Acumulación de medicamentos y retiro en varios centros de salud: esta corresponde, quizá, a la principal barrera de adherencia identificada. Actualmente no hay coordinación en cuanto a la prescripción de medicamentos y los médicos que los atienden en varios centros tienden a hacerles recetas en cada consulta, lo que lleva a un mayor grado de temor y rechazo por parte del paciente a tomarse su medicación.

Al 67% (n=6) de los pacientes a los que se les realizó intervenciones farmacéuticas se notó un mayor control de la enfermedad de acuerdo con los valores de laboratorio periódicos que se les realiza y los pacientes refirieron tener menos síntomas que al inicio de la intervención farmacéutica.

Actualmente, según el manual de procedimientos de la CAF del centro hospitalario a todos los pacientes se les

debe impartir el módulo respectivo y aplicar el Instrumento de FPAT. En el caso de los pacientes con ERC que se encuentran en diálisis peritoneal se podría evaluar la verdadera necesidad de impartir todo el módulo o solo realizar intervenciones como las del presente estudio; y evaluar la posibilidad de utilizar otra metodología para medir adherencia por ejemplo el Test de Morisky-Green Levine, el cual contiene menos cantidad de preguntas y es más rápido de aplicar.

Otras limitaciones que se pueden mencionar de la metodología GAET es que no está validada en pacientes con ERC por lo que no se conoce con certeza su efectividad en esta población y establece un apartado de Efectos Secundarios, pero es importante conocer otros tipos de reacciones adversas como efectos colaterales o idiosincráticas. Otra limitación es el tiempo con el que se contó para realizar la intervención farmacéutica, ya que esta población es atendida por un equipo interdisciplinario en un solo día, lo que dificulta al farmacéutico tomar aproximadamente 1 hora o más para llevar a cabo la CAF.

En la presente investigación se abordó a una población con una enfermedad crónica, de etiología multifactorial y se realizaron intervenciones farmacéuticas con el objetivo de tener un impacto positivo en la adherencia de estos pacientes. Esto muestra semejanzas con dos estudios; el de Castro y Rico en 2014[6] y el de Pérez en 2014[7] donde se brindó apoyo educativo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y ERC en estadios 3-5, respectivamente. En ambos estudios se muestra un aumento de la adherencia en el grupo experimental con respecto al grupo control por lo que se confirma que las intervenciones farmacéuticas sí logran tener un impacto en la mejor adherencia, lo cual coincide con los resultados obtenidos en el presente estudio.

Finalmente, al concluir este estudio se puede tener un panorama más claro de las características de la población por lo que se puede diseñar recursos informativos enfocados a la población meta que permitan mejorar la adherencia terapéutica. El módulo educativo es un recurso importante de educación sanitaria para pacientes con ERC avanzada, y se puede ofrecer en el marco de actividades de Atención Farmacéutica, en colaboración con el médico y otros profesionales de salud.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dehesa E. Enfermedad renal crónica: definición y clasificación. Rev Nefrología. 2008;3(2):73-78.
2. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002; 39(1):44-66.
3. Organización Mundial de la Salud, OMS. [Internet]. Washington: OMS; 2015. [Citado el 15 de enero 2017]. La OPS/OMS y la Sociedad Latinoamericana de Nefrología llaman a prevenir la enfermedad renal y a mejorar el acceso al tratamiento. Disponible en http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10542%3A2015-opsoms-sociedad-latinoamericana-nefrologia-enfermedad-renal-mejorar-tratamiento&Itemid=1926&lang=es.
4. Chemello C. Atención Farmacéutica al paciente con Insuficiencia Renal Crónica: Seguimiento farmacoterapéutico y Farmacogenética. Vol 1, 1 ed. España: Universidad de Granada; 2011.
5. Bolaños S, Castro M, Chavarría S, Herrera S, Quesada Y, Villegas H. Manual de Procedimientos de Hospital de Día Polivalente. Vol 1. 1 ed. Costa Rica: Caja Costarricense de Seguro Social; 2017.
6. Castro M, Rico L, Padilla N. Efecto del apoyo educativo para la adherencia al tratamiento en pacientes con diabetes tipo 2: un estudio experimental. Rev Enferm Clin. 2014;24(3):162-167.
7. Pérez A, Barrientos A, Herrero J, Martín J. Influencia de la atención farmacéutica en la adherencia al tratamiento en pacientes con enfermedad renal crónica tratados con eritropoyetina: estudio aleatorizado, controlado y abierto. 1 ed. España: Universidad Complutense de Madrid; 2014.

Presentaciones de ácido hialurónico ¿son realmente diferentes?

Fecha de recepción: 30/08/2017 - Fecha de aceptación: 16/11/2017

Arias Pou P[1], Delgado Latorre A[1], Aguinagalde Toya A[2], Gaspar Carreño M[3], Silberberg Muiño JM[4], Sobrido Sampedro C[5]
1 Servicio de Farmacia. Clínica Universidad de Navarra. Madrid (España)
2 Servicio de Farmacia. Hospital Beata María Ana de Jesús. Madrid (España)
3 Servicio de Farmacia. Hospital Intermutual de Levante. Valencia (España)
4 Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Clínica Universidad de Navarra. Madrid (España)
5 Servicio de Radiología. Clínica Universidad de Navarra. Madrid (España)

RESUMEN
Los objetivos de esta revisión han sido describir las formulaciones de ácido hialurónico (AH) comercializados en España para patologías de reumatología y traumatología y detectar las características similares y diferenciales que permitan una adecuada selección.
Se utilizó la base de datos BotPlus® para identificar las presentaciones comercializadas en España. De las seleccionadas se estudiaron las siguientes propiedades: método de elaboración, composición, indicaciones, vía de administración, posología y características físicas utilizando las monografías y fichas técnicas de los productos. De la base de datos National Center for Biotechnology (NCBI) se seleccionaron las publicaciones de estudios comparativos en humanos de eficacia y seguridad entre varias formulaciones.
En el momento de realizar esta revisión, se encuentran comercializados en España 39 productos de AH autorizados como productos sanitarios y uno como medicamento, el Hyalgan®. Estas presentaciones difieren en cantidades, concentración y peso molecular de AH, volúmenes y número de administraciones. El registro de estos productos como medicamentos en lugar de como productos sanitarios supondría la realización de ensayos clínicos de mayor calidad que permitieran una mejor selección.
La proliferación de estos productos de AH hace más ardua y compleja una adecuada selección. Al no disponer de datos diferenciales concluyentes respecto a su eficacia clínica la elección de unos u otros productos va a depender de diversos factores como la experiencia de los profesionales, los resultados clínicos obtenidos, la articulación a tratar, las preferencias de los pacientes, la oferta comercial u otros. Sería precisa la realización de mayor número de estudios comparativos entre las distintas presentaciones de AH para una mejor selección entre ellas.

Palabras clave: **Ácido hialurónico, viscosuplementación, articulación, osteoartritis.**

Correspondencia:
Paloma Arias Pou
HM Hospitales (Farmacia Central)
Plaza Conde Valle Suchil, 2
28015 Madrid
Correo electrónico: pariaspo@hotmail.com

Hyaluronic acid drug, are them really different?

SUMMARY

The purposes of this study are to describe hyaluronan drugs marketed in Spain for rheumatic and traumatologic pathologies and to detect similar and differential characteristics.

The BotPlus® database was used to identify the drugs marketed in Spain. We studied the following characteristics of the drugs selected using drug information label: manufacturing process, formulation, therapeutic use, route of administration, dosage and other physical properties. From NCBI database we selected studies in human comparing different hyaluronan drugs in terms of efficacy and safety.

There are thirty nine hyaluronan drugs authorized in Spain as medical device and one, Hyalgan®, as human drug. These products differ in the hyaluronan amount, concentration and molecular weight, in the volume and number of injections recommended. The product registration as drugs instead of as medical device would led to the performance of better quality clinical trials that would enable a better selection.

The growing number of hyaluronan products available makes its correct selection quite toilsome and complex. As there are no conclusive evidence with respect to clinical effectiveness comparing these products, its selection depends on a variety of factors including professional experience, clinical results obtained, the joint to treat, patient's preferences, commercial offer among others. It is mandatory to carry out comparative studies between these drugs to ease a better selection.

Key Words: **Hyaluronic acid, viscosupplementation, joint, osteoarthritis.**

INTRODUCCIÓN

La osteoartritis (OA) es la enfermedad articular crónica más común a nivel mundial[1,2]. Sus tasas de prevalencia e incidencia están estrechamente relacionadas con la edad y el sexo. Debido al creciente envejecimiento de la población el número de casos de artrosis se prevé que aumente significativamente[3].

Los pacientes presentan síntomas como dolor, inflamación o rigidez en una o varias articulaciones[4]. Esta patología es responsable de una considerable carga clínica y económica como resultado de la reducción en la calidad de vida, el mayor uso de recursos y la pérdida de productividad[4,5]. Se produce en cualquier articulación pero es más frecuente en manos y en articulaciones que soportan peso, como cadera y rodillas[4].

Las causas de OA pueden ser de tipo mecánico, traumático, metabólico, post-inflamatorio, genético o relacionado con la edad[6]. Los objetivos del tratamiento de OA son reducir los síntomas y la progresión de la enfermedad para minimizar el impacto de la OA en la movilidad de los pacientes y en su calidad de vida[7]. Se utilizan diversas estrategias que incluyen acciones farmacológicas y no farmacológicas[4,8]. Las recomendaciones no farmacológicas están encaminadas a reducir la carga que soporta la articulación mediante la reducción del sobrepeso, el ejercicio regular o la fisioterapia. El tratamiento sintomático incluye el uso de analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) e inyecciones intraarticulares (IA) de corticoides[4,9,10]. Debido a los efectos adversos asociados a estos medicamentos se han ido desarrollando otros tratamientos alternativos[4].

El AH es un polímero lineal de alta viscosidad compuesto por unidades repetidas de N-acetil-D-glucosamina y D-glucoronato sódico unidos en posición β-1,3 y β-1,4 por puentes glucosídicos[11]. En 1986, Balazs *et al.* propusieron el nombre de "hyaluronan" (hialuronato) para referirse tanto al AH como a su sal (hialuronato sódico). Este término hace referencia por tanto a la molécula independientemente de su estado de disociación[12].

El AH se encuentra ampliamente distribuido en los tejidos del cuerpo humano y está presente a elevadas concentraciones en el líquido sinovial, siendo su constituyente mayoritario[13-16]. Promueve la viscoelasticidad y ayuda a proteger el cartílago articular y los tejidos blandos adyacentes[8,13]. En la OA el peso molecular (PM) y la concentración de AH están reducidas[4,8,13]. El concepto de viscosuplementación con AH consiste en la administración de inyecciones IA de soluciones viscoelásticas de hialuronato o sus derivados con el objetivo de restablecer las propiedades reológicas del líquido sinovial alterado en la articulación artrósica[4,5,9,12,14].

Las inyecciones IA de AH para el tratamiento del dolor en la OA de rodilla fueron aprobados por primera vez en Japón e Italia en 1987 y en EE.UU. en 1997[14]. Han demostrado ser efectivas en el tratamiento de la OA degenerativa[13,14,17,18] y algunos autores las califican como el tratamiento más efectivo y más seguro[19].

Se han descrito numerosos mecanismos de acción para el AH exógeno[14,18]. Entre ellos cabría destacar:

1. Efecto mecánico: actúa como lubricante en la interacción física y mecánica entre tejidos adyacentes, y como soporte viscoelástico manteniendo la separación entre tejidos[3].

2. Propiedades antiinflamatorias: inhibe la migración y quimiotaxis leucocitaria, reduce la síntesis de prostaglandinas E2 (PGE2), la producción y actividad de mediadores proinflamatorios y la producción de NO[20].

3. Efecto de recubrimiento: protege el cartílago y bloquea la pérdida de proteoglicanos de la matriz del cartílago en el espacio sinovial[20], constituye una barrera de filtración y de defensa y reduce los impulsos nerviosos y la sensibilidad asociada al dolor[6,14,20-22].

4. Viscoinducción: estimula la síntesis del AH endógeno prolongando el efecto terapéutico más allá de la permanencia del producto en la articulación[12,20,23].

Otros mecanismos de acción descritos son participar en la nutrición articular del cartílago y en la eliminación de metabolitos y sustancias nocivas procedentes de la cavidad articular[20].

El AH, tras su administración, se distribuye fundamentalmente entre el líquido sinovial, los ligamentos y músculos próximos a la articulación[11]. Se metaboliza fundamentalmente en el hígado, siendo excretado parcialmente por vía urinaria en forma de N-acetil-D-glucosamina y D-glucosamina. Sin embargo, alrededor del 80% de la dosis administrada por vía IA se excreta como CO_2 a través del aparato respiratorio[11].

La eficacia de las inyecciones IA de AH ha sido demostrada en diversos estudios y meta-análisis[19]. También está incluida en las recomendaciones de diversas guías clínicas como OARSI, ESCEO[2,7]. Tienen un perfil de seguridad muy favorable siendo la AE más común el dolor en el lugar de la inyección. En este sentido, la inyección de IA AH puede

ser una buena alternativa para los AINEs especialmente en pacientes ancianos o aquellos con mayor riesgo de reacciones adversas a estos medicamentos[7].

Las preparaciones de AH para tratamiento de OA están actualmente autorizadas a nivel mundial[23]. En el mercado español, existen un número importante de presentaciones de AH disponibles para el tratamiento de la OA. Están compuestas por AH en concentraciones de 0,8 a 2,5% de AH. Según el PM se pueden clasificar en bajo, medio y alto PM (8). Estas presentaciones difieren, además de en la concentraciones y en el PM, en otras características como régimen posológico[17], eficacia o seguridad[13,23,24].

OBJETIVO

- Describir las presentaciones de AH comercializadas en España para uso en reumatología o cirugía ortopédica y traumatológica.
- Detectar las características similares y diferenciales de estos productos para facilitar su comparativa y selección en la práctica clínica habitual.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de los productos sanitarios y medicamentos de AH comercializados en España. La base de datos utilizada fue el Botplus® del Consejo General de Farmacéuticos. A partir de esta búsqueda se seleccionaron las presentaciones indicadas para OA y por tanto utilizadas por los servicios de reumatología o cirugía ortopédica y traumatológica.

De las presentaciones seleccionadas se estudiaron de manera detallada las siguientes propiedades: método de elaboración, composición, indicaciones, vía de administración, posología y características físicas. Para este estudio se utilizaron las siguientes fuentes de información: monografías y fichas técnicas de los productos y guías de tratamiento de la osteoartritis de las sociedades científicas más destacadas. Por último se realizó una búsqueda bibliográfica en NCBI para detectar estudios en humanos que compararan la eficacia y seguridad de las distintas presentaciones de AH comercializadas.

RESULTADOS

En los últimos años la comercialización de presentaciones de AH ha ido en aumento. En el año 2000 existían en España seis presentaciones[12] y en el 2012, doce[25]. En el estudio actual se encontraron 40 presentaciones de AH de 15 laboratorios distintos[3,6,11,20,22,26-51]. De todas ellas Hyalgan® es el único autorizado en España como medicamento. El resto se clasifica como productos sanitarios clase III, implante clínico. Adant® fue el primer AH autorizado en España en 1996 para el tratamiento de la artrosis. También es la primera terapia de AH aprobada en EE.UU. para el dolor de rodilla por OA.

Método de obtención

Originalmente se obtenían los preparados de AH de tejidos de origen animal, en concreto de la cresta de gallo[15,17], mediante procesos de extracción y purificación. Posteriormente se han desarrollado otras vías de biosíntesis como la biofermentación a partir de cultivos bacterianos de especies de estreptococo.

- De las presentaciones actualmente disponibles tan solo Hyalgan® y Synvisc® se obtienen a partir de la cresta de gallo. Estos productos podrían provocar reacciones de hipersensibilidad en pacientes con alergia a proteínas procedentes de aves, por tanto, están contraindicados en este grupo de pacientes.
- Las presentaciones obtenidas por medios biotecnológicos a partir de bacterias podrían, por su parte, producir infecciones por bacterias Gram positivo, como se describe en la información de algunos de estos productos.

Composición

Algunos preparados poseen algunas peculiaridades en lo que respecta a su composición:

- El Monovisc®, el Fermathron® y el Durolane® son ligeramente reticulados. La técnica por la que se consiguen estos entrecruzamientos difiere de unos productos a otros.
- El Synvisc® está compuesto por hilanos, productos derivados del hialuronato (sal sódica de AH), en concreto por hilano G-F 20. Éste contiene polímeros entrecruzados de hilano A e hilano B producidos a partir de un extracto aviar altamente purificado. El hilano A tiene un PM medio de aproximadamente 6.000 KDa y el hilano B es un gel hidratado[12]. Esta estructura le confiere una permanencia más prolongada en la articulación, pasando de 72 horas para AH fluidos a 44-58 días.
- Renehavis® es una combinación de un AH de bajo (1.000 KDa) y alto PM (2.000 KDa) que aporta, en una sola inyección, propiedades de viscoinducción y viscosuplementación.
- Hymovis® introduce una mínima modificación química al AH, la adición de una cadena alquílica con grupos amida. Sus cadenas laterales alquílicas y los grupos amida asociados forman interacciones hidrofóbicas reversibles que aumentan la viscosidad y elasticidad del producto. Al contrario que los AH reticulados, con enlaces rígidos, Hymovis puede recuperar completamente su elasticidad tras impactos mecánicos repetidos, mecanismo descrito como tecnología MO.RE®. Además es más resistente a la despolimerización por la hialuronidasa con respecto al AH no modificado lo que le confiere mayor tiempo de permanencia en la articulación[22].
- Otras presentaciones combinan AH con otros productos como triamcinolona (Cingal®), sulfato de condroitina (Arthrum HCS®) o sorbitol (Synalis va®). La combinación de un corticoide con AH proporciona un alivio a corto plazo del dolor por la acción del corticoide y un efecto a largo plazo de lubricación y soporte mecánico proporcionado por el AH[17].

La mayoría de las presentaciones están diseñadas para su administración por vía intraarticular. En la tabla 1 se resumen las características de las preparaciones con alguna peculiaridad en cuanto a la composición y a la vía de administración.

Posología

Un ciclo de tratamiento con AH, en general, requiere varias administraciones. Habitualmente se administran una vez a la semana durante 3-5 semanas consecutivas[17,23]. Sin embargo, ya hay disponibles diez presentaciones de administración única con cantidades de AH que van desde 20 mg en Durolane SJ® a 88 mg en Monovisc® (Tabla 2). Para las articulaciones pequeñas hay presentaciones de bajo volumen (1 mL), Durolane SJ®, Ostenil mini®, Orthovisc mini® o Suplasyn md® de 0,7 mL (Tabla 3). En última instancia, el número de infiltraciones variará según la situación clínica de cada paciente y la evolución de su patología.

Tabla 1
HA con alguna peculiaridad por vía de administración o composición

Nombre comercial	Arthrum HCS®	Cingal®	Hymovis®	Ostenil tendon®	Renehavis®	Sportvis®	Tendovis®	Viscoaide®	Viscoseal®
Clasificación	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS
Obtención	Biofermentación	Biofermentación	Biofermentación	Biofermentación	Biofermentación (S. equi)	Biofermentación (Streptococcus equi)	Biofermentación (Streptococcus equi)	Biofermentación S. zooepidemicus	Biofermentación
PM (kDa)	2.800	>1.500	500-730	---	1.000/2.000	1.600	1.600	---	
Viscosidad	---	---	---	---	12-15/21-30 dl/g	15,2-22 dl/g	15,2-22 dl/g	---	---
pH	pH fisiológico	---	---	---	6,8-7,6	6,8-7,6	6,8-7,6	---	---
Osmolaridad	---	---	---	---	300-360/300-350 mOs/kg	250-335 mOs/kg	250-335 mOs/kg	---	---
Principios activos	40 mg HNa y 40 mg condroitin 2%	HNa 2,2% triamcinolona	HNa hexadecilamida	HNa 2%	HNa 1% 2,2%	HNa 1%	HNa 1%	HNa 1%	HNa 0,5%
Composición	40 mg 2 ml	88 mg/18 mg 4 ml	24 mg 3 ml	40 mg 2 ml	15.4 mg 0,7 ml 7 mg 0,7 ml	12 mg 1,2 ml	12 mg 1,2 ml	25 mg 2,5 ml	50 mg 10 ml
HA total por tto	120 mg	88 mg	48 mg	80 mg	32 mg (96 mg)	24 mg (48 mg)	24 mg (48 mg)	25 mg	---
Vía administración	Intraarticular	Intraarticular	Intraarticular	Peritendinoso	Intraarticular	Periarticular	Periarticular	Periarticular	Cavidad articular
Indicaciones	Gonartrosis y otras	Articulaciones	Rodilla, cadera, hombro, tobillo, menisco	Tendones	Rodilla	Tobillo, codo, manguito rotador	Tobillo, codo, manguito rotador	Esguince lateral de tobillo, epicondilitis lateral	Sustitución liquido sinovial
Presentación	JP. 1 ó 3	JP. 1	JP. 1 ó 2	JP. 1	JP. 1 jeringa con dos cámaras	JP. 2	JP. 1	JP. 1	JP
Posología	1/semana x 3 semana	1 inyección única	1/semana x 2 semana	1/semana x 2 semana	1/semana hasta 3	1 a las 48 h y la siguiente 2-3 días posteriores	2 inyección 1-2 semana de diferencia	1 inyección única	---
Calibre aguja	---	18-21 G	18-20 G	25-27 G	25 G	22-27 G	22-27 G	25 G	---

HNa: hialuronato sódico; JP: jeringa precargada; PS: producto sanitario: S.equi: streptococcus equi.

Tabla 2.
Presentaciones de HA de administración "única"

Nombre comercial	Adant one	Arthrum mono	Coxarthrum	Durolane	Durolane SJ	Fermathron S	Hyalone	Monovisc	Suplasyn 1 shot	Synvisc one
Clasificación	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS
Obtención	Biotecnología S. zooepidemicus	Biofermentación	Biofermentación	Biofermentación	Biofermentación	Biofermentación (S. equi)	Biofermentación	Biofermentación	Biofermentación	Cresta de gallo
PM (kda)	---	>2.800	2.400	1.000	>2.000	2.000	1.500-2.000	>1.500	500-730	6.000
Viscosidad	11,8-19,5 Pa	---	---	24 Pa	---	---	>28 dl/g	74 Pa	---	44 Pa
pH	6,8-7,8	---	---	7	7	---	---	---	---	7,2
Osmolaridad	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Concentración	1%	2,5%	2,5%	2%	2%	2,3%	1,5%	2,2%	1%	0,8%
Composición	49 mg 4,9 ml	75 mg 3 ml	75 mg 3 ml	60 mg 3 ml	20 mg 1 ml	69 mg 3 ml	60 mg 4 ml	88 mg 4ml	60 mg 6 ml	48 mg 6 ml
HA total por tto	49 mg (98 mg)	75 mg (150 mg)	75 mg (150 mg)	60 mg	20 mg	69 mg	60 mg	88 mg	60-120 mg	96 mg
Indicaciones	Artrosis rodilla Periartritis hombro Trapecio metacarpiana Dolor y limitación de la movilidad como consecuencia de los cambios degenerativos y traumáticos de otras articulaciones sinoviales	Gonartrosis	Cadera	Rodilla, cadera y otras	Articulaciones pequeñas	Rodilla	Cadera, rodilla, hombro	Articulaciones	Hombro, cadera, rodilla	Rodilla
Posología	1 inyección única. A los 6 meses posible dosis de recuerdo	1 inyección única. Entre el 1º y 3º mes se puede otra	1 inyección única. A los 2-3 meses se puede otra	1 inyección única	1 inyección única	1 inyección única	1 inyección única. A los 6 meses posible dosis de recuerdo	1 inyección única	1 inyección/ 6 meses	1 inyección. A los 6 meses posible dosis de recuerdo
Calibre aguja	21-23 G	---	21-23 G	18-22 G	18-21 G	18-21 G	18-20 G	18-21 G	---	18-20 G

JP: jeringa precargada; PS: producto sanitario; S. equi: streptococcus equi; S. zooepidemicus: streptococcus zooepidemicus.

Tabla 3
Presentaciones de HA de administración "múltiple"

Nombre comercial	Adant	Arthrum H	Artiaid	Fermathron	Fermathron plus	Go-on	Hyalgan	Hyalubrix	Hyruan one
Clasificación	PS	PS	PS	PS	PS	PS	Medicamento	PS	PS
Obtención	Biofermentación S. zooepidemicus	Biofermentación	Biofermentación	Biofermentación (S. equi)	Biofermentación (S. equii)	Biofermentación (S. equi)	Cresta de gallo	Biofermentación (S. equi)	Biofermentación
PM (kDa)	600-1.200	2.400	600-1.200	1.000	2.000	800-1.500	500-730 KDa	1.500-2.000	---
Viscosidad	11,8-19,5 cP	---	290 mOsm/kg	---	---	---	---	>28 dl/g	---
pH	6,8-7,8	----	6,8-7,5	----	----	---	----	---	----
Osmolaridad	---	---	290 mOsm/kg	---	---	---	---	---	---
Concentración	1%	2%	1%	1%	1,5%	1%	1%	1,5%	2%
Composición	25 mg 2,5 ml	40 mg 2 ml	25 mg 2,5 ml	20 mg 2 ml	30 mg 2 ml	25 mg 2,5 ml	20 mg 2 ml	30 mg 2 ml	60 mg 3 ml
HA total por tto	125 mg	120 mg	125 mg	100 mg	90 mg	125 mg	100 mg	30 mg	180
Indicaciones	*	Gonartrosis	Rodilla	Rodilla	Rodilla	Rodilla, hombro, otras	Todas	Todas incluidas pequeñas	Rodilla, hombro, cadera, tobillo
Presentación	JP. 1, 3 o 5 j	JP. 1 o 3 j	JP. 1 o 5 j	JP. 5 j	JP. 1j	JP. 1,3,5 j	JP. 1 o 5 j	JP. 3 j	JP. 1 j
Posología	1/sem x 5 sem	1/sem x 3 sem	1/sem x 5 sem	1/sem x 5	1/sem x 3 sem	1/sem x 5 sem	1/sem x 5 sem	1/sem x 3 sem	1/sem x 3 sem
Calibre aguja	21-23 G	---	---	19-20 G	18-21 G	19-21 G	20-23 G	18-20 G	---
Nombre comercial	**Orthovisc**	**Orthovisc mini**	**Ostenil**	**Ostenil mini**	**Ostenil plus**	**Rhizarthrum**	**Suplasyn**	**Suplasyn md**	**Synolis va**
Clasificación	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS
Obtención	Biofermentación	Biofermentación	Biofermentación	Biofermentación	Biofermentación	Biofermentación	Biofermentación	Biofermentación	Biofermentación
PM (kDa)	>1.500	>1.500	1.200	1.200	1.200	2.400	500-730 KDa	500-730 KDa	2.000
Viscosidad	20-70 Pa	20-70 Pa	---	---	---	---	---	---	---
pH	---	---	----	----	7,3	----	6,8-7,5	6,8-7,5	----
Osmolaridad	34 iliosmoles	34 iliosmoles	---	---	---	---	250-350 mOsm/L	250-350 mOsm/L	---
Concentración	1,5%	1,5%	1%	1%	2%	2%	1%	1%	2%
Composición	30 mg 2 ml	15 mg 1 ml	20 mg 2 ml	10 mg 1 ml	40 mg 2 ml	20 mg 1 ml	20 mg 2 ml	7 mg 0,7mL	40 mg 2ml
HA total por tto	90 mg	45 mg	80 mg	30 mg	120 mg	60 mg	60-120 mg	21-42 mg	120 mg
Indicaciones	Articulaciones	Articulaciones pequeñas	Rodilla y otras	Articulaciones pequeñas	Rodilla y otras	Articulaciones pequeñas	Todas	Articulaciones pequeñas	Rodilla otras
Presentación	JP	JP	JP. 1j	JP. 1j	JP. 1j	JP. 1 j	JP. 1 j	JP. 1 j	JP. 1 o 3 j
Posología	1/sem x 3 sem	1/sem x 3 sem	1/sem x 3-5 sem	1/sem x 1-3 sem	1/sem x 1-3 sem	1/sem x 3 sem	1/sem x 3-6 sem	1/sem x 3-6 sem	1/sem x 3 sem
Calibre aguja	18-21 G	18-21 G	19-21 G	19-25 G	18-25 G	---	---	---	18-21 G

cP: centi poise; JP: jeringa precargada; PS: producto sanitario; S. equi: streptococcus equi.

Seguridad

Las precauciones son comunes para todas las presentaciones de AH comercializadas. El AH puede precipitar al entrar en contacto con sales de amonio cuaternario, como el cloruro de benzalconio. Éste es un componente habitual de algunos desinfectantes, utilizados tanto para la desinfección tópica previa a la administración como en equipos médicos o quirúrgicos.

Estos productos poseen un perfil de seguridad y tolerancia adecuado. Los efectos adversos más frecuentes están relacionados con el sitio de la inyección y son dolor, hinchazón o derrame, reacciones cutáneas localizadas (eritema, equimosis) y prurito[23]. Hay casos aislados descritos de artritis pseudogotosa y artritis aguda[52].

DISCUSIÓN

La autorización de productos sanitarios de AH para administración IA en el tratamiento de la OA está aumentando de manera exponencial. La diferencia en la autorización de un producto como medicamento o producto sanitario radica en si su mecanismo de acción principal se basa en mecanismos farmacológicos o no farmacológicos (RD 1/2015)[53]. Aunque el mecanismo de acción exacto del AH exógeno no está del todo claro[18], la evidencia actualmente disponible sobre las funciones del AH en la articulación hace que esta clasificación pueda ser discutida, sobre todo, en lo que se refiere al efecto de viscoinducción[20]. Se sostiene que el AH exógeno presenta algún mecanismo biológico porque el producto desaparece de la articulación en 1-2 días y el efecto dura meses[14]. Nos encontramos por tanto ante un producto que podríamos clasificar como producto sanitario frontera debido a que no está del todo clara su correcta clasificación dentro de los productos sanitarios.

La diferencia en los métodos de obtención de las preparaciones de AH no tiene repercusión en la eficacia[14,54]. Respecto al perfil de seguridad han demostrado ser muy bien tolerados durante largos periodo de tiempo de observación, de meses o incluso un año[8,14,16]. Las preparaciones obtenidas de material biológico o por biosíntesis presentan, en ambos casos, infrecuentes reacciones adversas. La biofermentación tiene la ventaja de que se puede producir de manera ilimitada a gran escala. Al no tener proteínas animales evita la posible transmisión de enfermedades animales o reacciones alérgicas. Algunos estudios obtienen menor número de reacciones adversas con productos obtenidos por biofermentación frente a los obtenidos a partir de material biológico[14,16].

Las presentaciones tradicionalmente utilizadas han sido para su administración IA para el tratamiento de OA en diferentes articulaciones. En los últimos años encontramos presentaciones que van incorporando otras indicaciones como patologías periarticulares e incluso del tendón y cuya administración es por vía periarticular. Su estudio detallado sobrepasa el objeto de esta revisión. Los productos disponibles en el mercado español tienen como indicación aprobada gonartrosis en muchos casos, ya que la rodilla es la articulación más afectada en la OA[15]. Los estudios en otras indicaciones son más escasos[55].

La existencia de productos de AH con diferentes PM nos lleva a plantear cuál es la mejor preparación para pacientes con OA[8]. Se conoce que el mecanismo de acción del AH IA varía según el peso molecular debido a que el tipo de interacción que establece el AH con los receptores de AH en la membrana celular depende del PM[4]. La estimulación máxima de la síntesis endógena de AH se produce con PM de alrededor de 500 KDa y disminuye con PM alrededor de 3.000[4].

Cabría proponer que las presentaciones de peso molecular intermedio sean más adecuadas para los pacientes con bajo grado de degeneración articular donde podría haber respuesta tisular y todavía se podría estimular la reparación[4]. Las moléculas de bajo PM de AH tienen una débil unión a los receptores para promover la biosíntesis de AH y las de medio PM se unen en mayor medida[10].

Se ha barajado la hipótesis de que al aumentar el PM de preparación de AH y prolongar así el tiempo de permanencia del AH en la articulación su eficacia mejoraría, el efecto viscoelástico en el cartílago resultaría más beneficioso[1,24,56]. A parte de reducir la inflamación de la articulación y la sensibilidad nociceptiva se puede sugerir que la administración de AH de alto PM, tras la despolimerización en el líquido sinovial en moléculas de medio PM, pueda tener efecto de viscoinducción en la membrana del cartílago[4]. También se podría plantear como una desventaja la mayor viscosidad de las preparaciones con entrecruzamientos por la mayor resistencia a la administración pero en el estudio de Diracoglu *et al.* no hubo inconvenientes en este sentido[15]. En referencia a la viscosidad no se han encontrado, por tanto, resultados concluyentes.

Algunos estudios dan resultados a favor de las presentaciones de alto PM[24,57,58] y otros no muestran diferencias[8,9,10,14,23,55,56,59,60,61]. Al comparar presentaciones de medio PM frente a bajo PM encontramos estudios que no muestran diferencias[10,14,54] y otros que muestran superioridad con las presentaciones de medio peso molecular[16]. También se ha sugerido que la concentración del AH puede ser más importante respecto al efecto clínico que el peso molecular[10].

Por otro lado Synvisc®, preparado de alto peso molecular, fue inferior a Renehavis®, en el estudio de Petrella 2008[13], y a otros productos no comercializados en España (Hyajoint plus®, Hydros TA®, Variofill®)[5,17,62]. Mientras que un preparado concreto tiene un PM determinado, ya sea alto, medio y bajo, no hay un producto diseñado con una composición que mimetice las necesidades de la articulación artrítica[13]. El Renehavis® al presentar dos PM distintos en la misma administración permite aportan tanto propiedades de viscosuplementación como de viscoinducción según los resultados de este estudio[13].

La combinación del AH con corticioides tiene la ventaja de presentar el efecto sinérgico de ambos tratamientos en una sola inyección. La viscosuplementación tiene un alivio del dolor retardado con poco efecto observado en las dos primeras semanas tras la inyección[5,15]. Sin embargo su efecto es más duradero que el de los corticoides[5,13,16]. Los corticoides proporcionan una reducción del dolor muy rápida que dura unas 2-3 semanas[5,19,63]. Son eficaces en los episodios de dolor agudo y en las exacerbaciones de OA[5]. A día de hoy encontramos una presentación comercializada en España que presenta esta combinación, Cingal®[39].

A parte del PM de las presentaciones hay otras variables menos estudiadas que pueden influir en el perfil de eficacia y seguridad de estos productos como el número de inyecciones a administrar, la dosis y volumen por inyección, la estructura del AH linear o entrecruzada y sobre las que tampoco hay consenso[9,15]. Algunas presentaciones indican que el volumen a administrar varía según la articulación a tratar por lo que una misma presentación

serviría para distintas patologías o distintos puntos de administración. En el estudio de Diracoglu *et al.* se obtuvieron mejores resultados con la administración de Adant® tres inyecciones semanales frente a Monovisc® en inyección única. Los autores sugieren que las presentaciones que requieren varias administraciones permiten que la exposición de la superficie articular al AH aumente[15].

Wobig *et al.*, Atamaz *et al.* y Berenbaum *et al.* obtienen mejores resultados con productos de alto o medio PM frente a otros de bajo PM[16,57,58]. Sin embargo, utilizan para estos últimos un esquema de administración de tres semanas cuando lo recomendado por el fabricante son cinco semanas[8]. Berenbaum *et al.*, observan superioridad de Go-on® a partir del sexto mes cuando el producto de bajo PM ya ha perdido su eficacia[16]. Sun *et al.* argumentan que uno de los motivos para obtener mejores resultados con Hyalpoint® se debe a su menor volumen frente a Synvisc one®[17]. También en relación con el entrecruzamiento o los HA lineares hay estudios que dan resultados similares[15].

La gama de productos disponibles permite su elección en base a aspectos técnicos farmacéuticos y a preferencias del propio paciente. Al seleccionar el tratamiento, el criterio clínico debería tener en cuenta consideraciones como la forma posológica, la facilidad de uso, la seguridad de la administración repetida, las alergias de los pacientes entre otros[14].

Las presentaciones que requieren una inyección única pueden ser más cómodas para el paciente ya que reducen el número de visitas a un centro hospitalario y el número de inyecciones, con el consiguiente menor riesgo asociado[14]. Por otra parte las presentaciones de varias administraciones pueden ser elegidas por el profesional sanitario para hacer un seguimiento más estrecho de la evolución del paciente[54]. Al elegir entre una única administración o administraciones múltiples se deben tener en cuenta los efectos adversos de la inyección, la dificultad de acudir al hospital, la pérdida de días de trabajo, los costes asociados y las preferencias de los pacientes[15].

La duración de la eficacia del HA en las articulaciones depende en cierta medida de sus características de PM, cantidad y concentración pero no solo de éstas ni en relación proporcional con las mismas. Sin embargo, la bibliografía analizada no permite discernir cuales son las características determinantes para la eficacia de estos productos, la cantidad de AH, el volumen, el PM, la concentración o el número de enlaces cruzados[53].

CONCLUSIONES

El registro de estos productos como medicamentos en lugar de como productos sanitarios supondría la realización de ensayos clínicos de mayor calidad que permitieran una correcta valoración de su eficiencia y seguridad. Además, los datos actuales apoyan la hipótesis de que el AH tiene no solo efectos no farmacológicos, como lubricante y mecánico, si no también efectos farmacológicos, como antiinflamatorios o de viscoinducción.

Existen un abanico de presentaciones comercializadas con diferentes cantidades, concentración y PM de AH, volúmenes y número de administraciones, que permiten realizar una terapia individualizada por paciente. La proliferación de estos productos sanitarios de AH hace más ardua y compleja una adecuada selección. Al no disponer de datos diferenciales concluyentes respecto a su eficacia clínica la elección de unos u otros productos va a depender de diversos factores como la experiencia de los profesionales, los resultados clínicos obtenidos, las preferencias de los pacientes, la oferta comercial u otros. Se han barajado distintas propiedades como condicionantes para los resultados de eficacia, como el peso molecular y la viscosidad sin resultados esclarecedores.

La selección de una u otra presentación de AH dependerá también de la articulación a tratar. Para las articulaciones pequeñas se utilizaran las presentaciones de bajo volumen. También hay que tener en cuenta las preferencias del paciente, como la preferencia a recibir menor número de inyecciones, eligiendo en este caso las presentaciones de una sola administración. Sería preciso la realización de mayor número de estudios comparativos entre las distintas presentaciones de AH para una mejor selección entre ellas.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chou CW, Lue KH, Lee HS, Lin RC, Lu KH. Hylan G-F 20 has better pain relief and cost-effectiveness than sodium hyaluronate in treating early osteoarthritic knees in Taiwan. J Formos Med Assoc. 2009;108(8):663-72.
2. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2014;22(3):363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003. Epub 2014 Jan 24.
3. http://www.asnl.es/monovisc.html.
4. Guidolin D, Franceschi F. Viscosupplementation with high molecular weight native hyaluronan. Focus on a 1500-2000 KDa fraction (Hyalubrix®). European Review for medical and pharmacological sciencies. 2014;18:3326-38.
5. Petrella RJ, Emans PJ, Alleyne J, Dellaert F, Gill DP, Maroney M. Safety and performance of Hydros and Hydros-TA for knee osteoarthritis: a prospective, multicenter, randomized, double-blind feasibility trial. BMC Musculoskelet Disord. 2015 Mar 18;16:57. doi: 10.1186/s12891-015-0513-6.
6. http://www.asnl.es/orthovisc.html.
7. Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, Maheu E, Rannou F, Branco J, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting. Semin Arthritis Rheumm. 2016;45(4 Suppl):S3-11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010.
8. Gigis I, Fotiadis E, Nenopoulos A, Tsitas K, Hatzokos I. Comparison of two different molecular weight intra-articular injections of hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis. Hippokratia. 2016;20(I):26-31.
9. Van den Bekerom MP, Rys B, Mulier M. Viscosupplementation in the hip: evaluation of hyaluronic acid formulations. Arch Orthop Trauma Surg. 2008 Mar;128(3):275-80.
10. Maheu E, Zaim M, Appelboom T, Jeka S, Trc T, Berenbaum F, Maasalu K, et al. Comparative efficacy and safety of two different molecular weight (MW) hyaluronans F60027 and Hylan G-F20 in symptomatic osteoarthritis of the knee (KOA). Results of a non inferiority, prospective, randomized, controlled trial. Clin Exp Rheumatol. 2011 May-Jun;29(3):527-35. Epub 2011 Jun 29.
11. http://www.tedecmeiji.com/adant.
12. Polache Vengud J, Selva Otaolaurruchi J, Cortés Botella J, García Salom P, García Monsalve A. Viscosuplementación: revisión de los diferentes hialuronatos en España. Farmacia Hospitalaria. 2000;24(6):371-6.
13. Petrella RJ, Cogliano A, Decaria J. Combining two hyaluronic acids in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Rheumatol. 2008;27:975-981.

14. Xin Y, Jianhao L, Tiansheng S, Yongqiang H, Weimin F, Ming C, et al. The efficacy and safety of sodium hyaluronate injection (Adant®) in treating degenerative osteoarthritis: a multi-center, randomized, double-blind, positive-drug parallel-controlled and non-inferiority clinical study. Int J Rheum Dis. 2016 Mar;19(3):271-8. doi: 10.1111/1756-185X.12782. Epub 2015 Nov 11.
15. Dıraçoğlu D, Tunçay TB, Şahbaz T, Aksoy CJ. Single versus multiple dose hyaluronic acid: Comparison of the results. Back Musculoskelet Rehabil. 2016;21;29(4):881-886.
16. Berenbaum F, Grifka J, Cazzaniga S, D'Amato M, Giacovelli G, Chevalier X, et al. A randomised, double-blind, controlled trial comparing two intra-articular hyaluronic acid preparations differing by their molecular weight in symptomatic knee osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2012;71(9):1454-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200972. Epub 2012 Jan 31.
17. Sun SF, Hsu CW, Lin HS, Liou IH, Chen YH, Hung CL. Comparison of Single Intra-Articular Injection of Novel Hyaluronan (HYA-JOINT Plus) with Synvisc-One for Knee Osteoarthritis: A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial of Efficacy and Safety. J Bone Joint Surg Am. 2017 Mar 15;99(6):462-471. doi: 10.2106/JBJS.16.00469.
18. Maheu E, Rannou F, Reginster JY. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. Semin Arthritis Rheum. 2016;45(4):28-33. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.008. Epub 2015 Dec 2.
19. Bannuru RR, Ntov NS, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis-meta-analysis. Osteoarthritis and Cartilage. 2011.19:611-619.
20. http://www.laboratoriosrubio.com/productos/suplasyn/.
21. Karatay S, Kiziltunc A, Yildirim K, Karanfil RC, Senel K. Effects of different hyaluronic acid products on sinovial fluid NO levels in knee osteoarthritis. Clin Rheumatol. 2005;24:497-501.
22. http://www.fidiapharma.es/hymovis-2/.
23. Kirchner M, Marshall D. A doublé-blind randomized controlled trial comparing alternate forms of high molecular weight hyaluronan for the treatment of osteoarthritis of the knee. Osteoarthritis and Cartilage. 2006;14:154-162.
24. Raman R, Dutta A, Day N, Sharma HK, Shaw CJ, Johnson GV. Efficacy of Hylan G-F 20 and Sodium Hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee -- a prospective randomized clinical trial. Knee. 2008 Aug;15(4):318-24. doi: 10.1016/j.knee.2008.02.012. Epub 2008 Apr 21.
25. Aguinagalde Toya A, Gaspar Carreño M, Múgica Goicoechea A, Jiménez Torres J, Marco Garbayo JL, Selva Otaolarruchi J. Viscosuplementación: revisión de productos con ácido hialurónico y sus características. El farmacéutico Hospitales. 2012;200:5-15.
26. http://www.tedecmeiji.com/adant-one.
27. http://www.tedecmeiji.com/viscoaide.
28. http://www.lca-pharma.com/rhumato/index-produits-rhumato.php?LG=Esp&produit=1&PHPSESSID=302c29af31219a3472946fc5ff11daaf.
29. http://www.lca-pharma.com/rhumato/index-produits-rhumato.php?LG=Esp&produit=2&PHPSESSID=302c29af31219a3472946fc5ff11daaf.
30. http://www.lca-pharma.com/rhumato/index-produits-rhumato.php?LG=Esp&produit=3&PHPSESSID=302c29af31219a3472946fc5ff11daaf.
31. http://www.lca-pharma.com/rhumato/index-produits-rhumato.php?LG=Esp&produit=4&PHPSESSID=302c29af31219a3472946fc5ff11daaf.
32. http://www.farma5.es/renehavisinfo/.
33. http://www.farma5.es/sportvisinfo/.
34. http://www.farma5.es/tendovis/.
35. http://www.zambon.es/profesionales-sanitarios/%C3%A1rea-dolor/#ancor491.
36. http://www.fidiapharma.es/hyalgan/.
37. http://www.fidiapharma.es/hyalone-2/.
38. http://www.fidiapharma.es/hyalubrix/.
39. http://www.asnl.es/cingal.html.
40. http://www.asnl.es/orthoviscmini.html.
41. http://www.opkoeurope.com/producto/ostenil/.
42. http://www.opkoeurope.com/producto/ostenil-plus/.
43. http://www.opkoeurope.com/producto/ostenil-mini/.
44. http://www.opkoeurope.com/producto/viscoseal/.
45. http://www.opkoeurope.com/etiqueta/ostenil-tendon/.
46. http://products.sanofi.ca/en/synvisc-information-for-use.pdf.
47. http://www.synviscone.com/.
48. http://nl.biomet.be/viewversion.cfm?contentversionid=16826&sc=1.
49. http://www.hospitrauma.com/download/HOSPITRAUMA_Biomet_Fermathron_Plus.pdf.
50. http://www.medifix.it/brochure/Fermathron/Brochure%20Fermathron%20S%20ital.pdf.
51. http://www.synolis.com/.
52. De Campos GC, Rezende MU, Pailo AF, Frucchi R, Camargo OP. Adding triamcinolone improves viscosupplementation: a randomized clinical trial. Clin Orthope Relat Res. 2013:417:613-620.
53. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
54. Zhang H, Zhang K, Zhang X, Zhu Z, Yan S, Sun T, et al. Comparison of two hyaluronic acid formulations for safety and efficacy (CHASE) study in knee osteoarthritis: a multicentre, randomized, double blind, 26-week non-inferiority trial comparing Durolane to Artz. Arthritis Res Ther. 2015 Mar 10;17:51. doi: 10.1186/s13075-015-0557-x.
55. Tikiz C, Unlü Z, Sener A, Efe M, Tüzün C. Comparison of the efficacy of lower and higher molecular weight viscosupplementation in the treatment of hip osteoarthritis. Clin Rheumatol. 2005 Jun;24(3):244-50.
56. Jüni P, Reichenbach S, Trelle S, Tschannen B, Wandel S, Jordi B, et al. Swiss Viscosupplementation Trial Group. Efficacy and safety of intraarticular hylan or hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. Arthritis Rheum. 2007;56(11):3610-9.
57. Wobig M, Bach G, Beks P, Dickhut A, Runzheimer J, Schwieger G, et al. The role of elastoviscosity in the efficacy of viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a comparison of hylan G-G 20 and a lower-molecular-weight hyaluronan. Clinical Therapeutics. 21.9.1999: 1549-62.
58. Atamaz F, Kirazli Y, Akkoc Y. A comparison of two different intra-articular hyaluronan drugs and physical therapy in the management of knee osteoarthritis. Rheumatol Int. 2006;26:873-878.
59. Pavelka K, Uebelhart D. Efficacy evaluation of highly purified intra-articular hyaluronic acid (Sinovial(®)) vs hylan G-F20 (Synvisc(®)) in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis. A double-blind, controlled, randomized, parallel-group non-inferiority study. Osteoarthritis Cartilage. 2011 Nov;19(11):1294-300. doi: 10.1016/j.joca.2011.07.016. Epub 2011 Aug 16.
60. Kotevoglu N, Iyibozkurt PC, Hiz O, Toktas H, Kuran B. A prospective randomised controlled clinical trial comparing the efficacy of different molecular weight hyaluronan solutions in the treatmente of knee osteoarthritis. Rheumatol Int. 2006;26:325-330.
61. Karatosun V, Unver B, Gocen Z, Sen A. Comparison of two hyaluronan drugs in patients with advanced osteoarthritis of the knee. A prospective, randomized, double-blind study with long term follow-up. Clin Exp Rheumatol. 2005;23(2):213-8.
62. Iannitti T, Rottigni V, Palmieri B. A pilot study to compare two different hyaluronic acid compounds for treatment of knee osteoarthritis. Int J Immunopathol Pharmacol. 2012 Oct-Dec;25(4):1093-8.
63. Bellamy N, Campbell J, Welch V, Gee TL, Bourne R, Wells GA. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD005321. DOI: 10.1002/14651858.CD005321.pub2.

Gestión de los antivirales frente a la pandemia de la gripe A

Fecha de recepción: 07/08/2017 - Fecha de aceptación: 04/11/2017

Prieto Castelló M, De la vega Zamorano I, Aparicio Rubio C, Sánchez Alcaráz A
Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de la Ribera. Alzira. Valencia (España)

Señor director:

A lo largo de la historia, han sido muchas las pandemias que han causado millones de muertes. Entre ellas, la peste negra de Europa y las causadas por los virus de la viruela, sarampión, tifus, peste y gripe en América. Pero sin duda, una de las más mortíferas ha sido la Gripe Española de 1918[1], que dejó prácticamente desolado el planeta infectando a un tercio de la población mundial y provocando entre 50 y 100 millones de muertes, reduciendo entre un 3% y un 6% la población mundial.

Gracias a las vacunas, el descubrimiento de los antibióticos y las mejoras en las condiciones de vida, el miedo a estas infecciones ha dismuido a lo largo de los años, pasando a ser un proceso autolimitado y que no requiere tratamiento.

Este miedo se reavivó con la aparición de dos nuevas epidemias, la gripe aviar de 2005 que causó 262 muertes en todo el mundo y, cuatro años más tarde, la "pandemia de la gripe A".

La OMS elevó a seis el nivel de alerta sobre la enfermedad esperando que se produjesen millones de muertes, lo que provocó la compra masiva de antivirales por parte de los gobiernos .

En previsión de la pandemia de gripe A, la Administración General del Estado (AGE) y las Comunidades Autónomas (CCAA) adquirieron lotes de materia prima de oseltamivir, envases de oseltamivir (Tamiflu® 75 mg) y zanamivir polvo para inhalación (Relenza® 5 mg) e incluso se acordó la elaboración de comprimidos de oseltamivir por parte de los servicios farmacéuticos de las Fuerzas Armadas en el Centro Militar de Farmacia de la Defensa de Burgos.

Lejos de las estimaciones iniciales, la pandemia ocasionó 18.449 muertes a nivel mundial (373 en España), una mortalidad relativamente baja respecto a la esperada.

Los lotes distribuidos durante la pandemia presentaban un periodo de validez inicial de 5 años para Tamiflu® y Relenza®. Este periodo de validez se amplió en sucesivas notificaciones enviadas por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) (Tabla 1).

A día de hoy, se ha consumido solo un 5,75% del total de dosis suministradas por las autoridades sanitarias. De esta forma, el stock actual es de 6.269 envases de Tamiflu® 75 mg y 1.360 envases de Relenza® 5 mg.

El índice de cobertura de Tamiflu® 75 mg es de 3.312 días. Es decir, si el consumo mensual de Tamiflu se hubiese mantenido hasta el día de hoy se podría cubrir más de 9 años de tratamiento.

El índice de rotación de Tamiflu® 75 mg es de 0,068, mientras que para Relenza® 5 mg es de 0. El valor óptimo del índice de rotación debe ser supeior a 7, considerando que un valor inferior indicará pedidos de gran valor que provocan un incremento en el coste de almacenaje y da lugar a un gran inmovilizado.

Por otra parte, el ratio consumo/adquisiciones es de 0,064 para Tamiflu® 75 mg y de 0 para Relenza® 5 mg. Este resultado indica que las cantidades suministradas han sido muy superiores a las necesidades y por consiguiente han generado un exceso en el stock.

Los resultados de los indicadores de gestión de stocks demuestran que las adquisiciones de los antivirales realizadas por la AGE y las CCAA no alcanzan criterios de calidad, ya que han generado un gran inmovilizado, produciendose pérdidas económicas por caducidad y gestión de residuos sanitarios.

Durante el periodo de ampliación del periodo de validez, fueron publicados varios ensayos clínicos[2,3] realizados sobre Tamiflu® y Relenza®. En una revisión realizada por The Cochrane Library[4], en la que se han utilizado los datos de 46 ensayos se encontró que ambos fármacos acortan la duración de los síntomas de la enfermedad en menos de un día sin reducir las complicaciones de la gripe. Además, su administración probó efectos adversos como náuseas, vómitos, efectos psiquiátricos y eventos renales en los adultos, pero no reduce el número de hospitalizaciones.

Correspondencia:
Manuel Prieto Castelló
Hospital Universitario de la Ribera
(Servicio de Farmacia)
Ctra. a Corberá, s/n
46600 Alzira (Valencia)
Correo electrónico: mprieto@hospital-ribera.com

Tabla 1
Notificaciones de la AEMPS

Febrero de 2011[6]	Ampliación del periodo de validez de 2 años
Septiembre de 2015[7]	Ampliación del periodo de validez de 3 años para Tamiflu® 75 mg y Relenza® 5 mg. Oseltamivir en polvo se mantiene dentro de criterios de estabilidad por lo que se consideran aptos para su utilización
Octubre de 2016[8]	Tamiflu® 75 mg y Relenza® 5 mg no verán prolongado una vez más su periodo de validez. Oseltamivir en polvo se mantiene dentro de las especificaciones tras 10 años por lo que debe continuar almacenando

La falta de pruebas convincentes que demuestren un efecto sobre las complicaciones coincide con las conclusiones de la Food and Drug Administration (FDA), que solamente aceptó los planteamientos de la efectividad de ambos fármacos para la prevención y tratamiento de los síntomas de la gripe, pero no para la interrupción de la propagación del virus de la gripe de persona a persona o la prevención de la neumonía.

Por tanto, la gestión de la "pandemia de gripe A" se podría haber realizado con mayor eficiencia por parte de los gobiernos y CCAA de haber contado con la participación de otros servicios implicados como el Servicio de Farmacia, el Servicio de Medicina Preventiva o el Servicio de Epidemiología. Desde el punto de vista de la salud pública, no se ha respetado el principio de autonomía[5] y ha faltado transparencia en la toma de decisiones.

Se han considerado solo objetivos de morbilidad y mortalidad sin tener en cuenta criterios socioeconómicos. Esta situación no se hubiese dado de haberse llevado a cabo una correcta gestion de stocks que permitiese el uso eficiente de los medicamentos, evitando el exceso y pérdida de éste.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gervas J. El asunto Tamiflú/Relenza, la salud ública y algunas lecciones para la decision y la ética. Revista Cubana de Salud Publica. 2014;40(4). Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/spu/vol40_4_14/spu09414.htm.
2. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for treatment and prevention of influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. BMJ. 2014;348:g2545.
3. Heneghan CJ, Onakpoya I, Thompson M, Spencer EA, Jones M, Jefferson T. Zanamivir for treatment and prevention of influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports. BMJ. 2014;348:g2547.
4. Jefferson T, Demicheli V. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. Cochrane Database of Systematic Reviews Jul 19; 2006.
5. Gérvas J, Hernández Aguado I. Ética y salud pública. El caso de la gripe A (H1N1), 2009-2010. Gestión Clín Sanit. 2011 [citado 15 May 2013];13:123-27. Disponible en: http://equipocesca.org/new/wp-content/uploads/2012/09/GCS-%C3%A9tica-salud-p%C3%BAblica-gripe-2011-final.pdf.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa MUH/2/2011. Ampliación del periodo de validez de Tamiflu® cápsulas. Fecha de publicación: 2 de febrero de 2011. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2011/docs/NI-MUH_02-2011_tamiflu.pdf.
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa MUH/24/2015. Situación del stock de oseltamivir y medicamentos relacionados, adquiridos dentro del plan de preparación de la pandemia. Fecha de publicación: 23 de septiembre de 2015. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2015/docs/NI-MUH_24-2015-stock-oseltamivir.pdf.
8. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. Nota Informativa MUH, 17/2016. Situación de stock de oseltamivir y medicamentos relacionados, adquiridos dentro del plan de preparación de la pandemia. Fecha de publicación: 4 de Octubre de 2016. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2016/docs/NI-MUH_17-2016-stock-oseltamivir.pdf.

Fármacos opioides durante el perioperatorio: las dos caras de una misma moneda

Fecha de recepción: 30/08/2017 - Fecha de aceptación: 20/11/2017

Gallego Muñoz C[1], Gil Candel M[2], Guerrero Navarro N[3], Urbieta Sanz E[4]
1 Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Reina Sofia. Murcia (España)
2 Residente Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Reina Sofia. Murcia (España)
3 Enfermera. Unidad Anestesiología y Reanimación. Hospital La Merced. Osuna (España)
4 Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Responsable de la Unidad. Hospital Universitario Reina Sofia. Murcia (España)

Señor director:

Antes de la introducción de los opioides en los años 60, se empleaban para anestesiar a los pacientes fármacos por vía inhalatoria o hipnóticos a altas dosis como el pentotal, aunque inducían una gran supresión hemodinámica. La introducción de los opioides en dicha década supuso un gran avance en la anestesiología, ya que son fármacos que proporcionan una buena estabilidad hemodinámica y un buen manejo del dolor por su potencia analgesia.

Sin embargo, como las dos caras de una misma moneda, es bien conocido las múltiples reacciones adversas que pueden presentar los opioides, como son depresión respiratoria, náuseas y vómitos, estreñimiento, retención urinaria, prurito, obstrucción intestinal, tolerancia, mareos, rigidez muscular de corta duración y mareos[1]. La depresión respiratoria es una reacción adversa que se maneja con facilidad en el perioperatorio, aunque a veces puede causar complicaciones en los pacientes durante el postoperatorio en planta[2]. Una reacción adversa menos conocida es la debilidad que puede presentar el músculo faríngeo, que contribuye a unos patrones respiratorios obstructivos, por los que hay que tener especial precaución en pacientes obesos o con apnea obstructiva del sueño[3].

En la actualidad se dispone de un arsenal terapéutico muy amplio para usar en el perioperatorio como son los agonistas alfa-2 (clonidina, dexmetomidina), los anestésicos locorregionales administrados por vía intravenosa (procaína, lidocaína), el magnesio y los moduladores del ácido gamma-aminobutírico (gabapentina). Es importante resaltar que la analgesia o ausencia de dolor es importante en el postoperatorio, cuando los pacientes se hallan despiertos. Por lo tanto, cuando los fármacos mencionados anteriormente se administran conjuntamente de manera multimodal, se pueden evitar los opiodes intraoperatorios. Esto permite que también se reduzca drásticamente los opioides postoperatorios administrados como analgésicos, ya que paradójicamente cuantos más opioides se administran perioperatoriamente, más opioides se necesitan en el postoperatorio.

Al evitarse los opioides, no se deprime el centro respiratorio. La ventilación con soporte de presión es siempre posible con la analgesia libre de opioides, aun cuando se administran altas dosis de relajantes musculares para obtener un bloqueo neuromuscular profundo. El uso total de anestesia libre de opioides es posible utilizando un enfoque con parte o todos los fármacos no opioides anteriores[4,5]. Los efectos secundarios de los opioides, como por ejemplo las náuseas y vómitos postoperatorios, quedan reducidos en este tipo de anestesia[6].

Son necesarios más estudios que pongan en valor esta práctica y aclaren todas las dudas e incertidumbres que podemos tener los profesionales sanitarios al respecto. Por otro lado, es muy importante a nuestro juicio escuchar a los pacientes, preguntarles cuáles son sus sensaciones durante el peri y postoperatorio y cuáles son sus perspectivas durante su proceso asistencial. Sin lugar a dudas, ellos deber ser el centro de atención y todos debemos trabajar porque dichas perspectivas se cumplan.

Todo por el bien de los pacientes presentes y futuros.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Funk RD, Hilliard P, Ramachandran SK. Perioperative opioid usage: Avoiding adverse effects. Plast Reconstr Surg. 2014;1344 Suppl 2:32S-9S.
2. Duarte LT, Fernandes C, Costa VV, Saraiva RA. The incidence of postoperative respiratory depression in patients undergoing intravenous or epidural analgesia with opioids. Rev Bras Anestesiol. 2009;59:409-20.
3. Wall H, Smith C. Body mass index and obstructive sleep apnoea in the UK: A cross-sectional study of the over-50s. Prim Care Respir J. 2012;21:371-6.
4. Bakan M, Umutoglu T, Topuz U, Uysal H, Bayram M, Kadioglu H, et al. Opioid-free total intravenous anesthesia with propofol, dexmedetomidine and lidocaine infusions for laparoscopiccholecystectomy: A prospective, randomized, double-blinded study. Rev Bras Anestesiol. 2015;65:191-9.
5. Feld JM, Hoffman WE, Stechert MM, Hoffman IW, Ananda RC. Fentanyl or dexmedetomidine combined with desflurane forbariatric surgery. J Clin Anesth. 2006;18:24-8.
6. Ziemann-Gimmel P, Goldfarb A, Koppman J, Marema RT. Opioid-free total intravenous anaesthesia reduces postoperative nausea and vomiting in bariatric surgery beyond triple prophylaxis. Br J Anaesth. 2014;112:906-11.

Correspondencia:
Cristóbal Gallego Muñoz
C/ Tahona, 16 - 41540 La Puebla de Cazalla (Sevilla)
Correo electrónico: Toba_gallego@hotmail.com

Control de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: la constancia puede tener su recompensa

Fecha de recepción: 13/06/2017 - Fecha de aceptación: 13/09/2017

Gallego Muñoz C[1], Olmos Gutiérrez L[2], García Coronel M[3], Urbieta Sanz E[4]
1 Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Reina Sofía. Murcia (España)
2 Licenciado en Medicina. Universidad de Sevilla (España)
3 Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Área de pacientes externos. Hospital Universitario Reina Sofía. Murcia (España)
4 Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Responsable del Servicio. Hospital Universitario Reina Sofía. Murcia (España)

Señor director:

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha causado la muerte a más de 30 millones de personas desde su aparición en 1981, considerándose en la actualidad la pandemia contemporánea más importante. La Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida (ONUSIDA) estiman que existen en la actualidad alrededor de 37 millones de personas infectadas en el mundo, produciéndose 2 millones de nuevas infecciones cada año[1].

En los últimos veinte años se han comercializado antirretrovirales cada vez más eficaces y se ha evidenciado un descenso de la mortalidad global en pacientes con sida[2]. Con el tratamiento antirretroviral (TAR) actual se puede alcanzar la supresión virológica en sangre del 90% de los casos. Además, gracias al uso generalizado de profilaxis con antirretrovirales durante el embarazo, se ha logrado la virtual eliminación de transmisión vertical de la infección de los países de renta alta[3]. En los países de renta media y baja se han puesto en marcha, siguiendo las recomendaciones de la OMS y recurriendo a fondos públicos y privados, programas internacionales de TAR dirigidos a controlar la pandemia. Como consecuencia, en 2009 más del 30% de los pacientes infectados en África tenían acceso al tratamiento[1].

En 2009 se documentó el primer paciente con curación frente al VIH, conocido como "paciente de Berlin"[4]. Este paciente estaba infectado por el VIH y fue diagnosticado de una leucemia mieloblástica aguda, por lo que se sometió a quimioterapia intensiva con posterior trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de un donante homocigoto para la deleción CCR5/32 (mutación que impide la penetración del virus con tropismo R5 en los linfocitos). Después del trasplante el paciente siguió manteniendo cargas virales plasmáticas indetectables sin TAR y todavía en la actualidad continúa sin rastro del virus. Este caso ha influenciado a los investigadores para buscar otras vías de curación centradas en la terapia génica, desarrollándose diversos estudios al respecto.

Otra de las estrategias que están siendo estudiadas en la actualidad para la curación de la infección por el VIH es la denominada *shock and kill*, que consiste en la eliminación de los reservorios virales activando y destruyendo los linfocitos en reposo que contienen virus integrado. Existen varias moléculas que pueden reactivar las células infectadas de forma latente e inducir la producción de proteínas víricas, entre ellas los denominados inhibidores de histonas desacetilasas (HDAC), como el vorinostat, romidepsina o panobinostat[5,6]. Sin embargo, en este contexto, el uso de anticuerpos neutralizantes de amplio espectro frente a proteínas virales para aclarar virus que se están replicando y células infectadas es una de las estrategias que ha despertado más expectativa en los últimos años[7].

Aunque todas estas estrategias tienen interés, el empleo del TAR con objetivo profiláctico parece la más viable para contener la pandemia a corto plazo. Atendiendo a los resultados de varios estudios diseñados en este contexto[8,9], muchos expertos proponen la estrategia denominada *universal test and treat*, es decir, hacer la prueba

Correspondencia:
Cristóbal Gallego Muñoz
C/ Tahona, 16
41540 La Puebla de Cazalla (Sevilla)
Correo electrónico: Toba_gallego@hotmail.com

de detección de infección por el VIH a toda la población y tratar a todos los infectados. Esta asunción se basa en que si tenemos en cuenta la evidencia científica de que el TAR reduce drásticamente el riesgo de transmisión, cuantas más personas estén tratadas menos virus circulante habrá en la población y menos contagios. Este cambio en el paradigma del abordaje en el control de la pandemia ha hecho que desde el 2010 al 2015 se duplique la cobertura terapéutica en los países de renta media y baja[1]. La OMS, atendiendo a estas premisas, se ha marcado un objetivo estratégico para el año 2020: lograr diagnosticar al 90% de los infectados, tratar al 90% de los diagnosticados y conseguir que el 90% de los tratados mantengan la carga viral plasmática del VIH indetectable de forma estable.

En resumen, aunque las expectativas de lograr un control de la pandemia en un futuro cercano son altas, la erradicación definitiva es un hecho todavía lejano en el tiempo. Mientras tanto, la extensión y globalización de las estrategias de prevención, diagnóstico precoz y tratamiento actuales pueden acercarnos a dicha erradicación.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. UNAIDS. Fact sheet 2016 [consultado 8 mayo 2017]. Disponible en: http://www.unaids.org/en/resources/factsheet.
2. Gutiérrez F, Padilla S, Masiá M, Iribarren JA, Moreno S, Viciana P, et al. Clinical outcome of HIV-infected patients with sustainedvirologic response to antiretroviral therapy: Long-term follow-up of a multicenter cohort. PLoS ONE. 2006;1:89.
3. Prieto LM, González-Tomé MI, Muñoz E, Fernández-Ibieta M, Soto B, del Rosal T, et al. Low rates of mother-to-child transmission of HIV-1 and risk factors for infection in Spain: 2000-2007. Pediatr Infect Dis J. 2012;31:1053-8.
4. Allers K, Hütter G, Hofmann J, Loddenkemper C, Rieger K, Thiel E, et al. Evidence for the cure of HIV infection by CCR5/32/32 stem cell transplantation. Blood. 2011; 117:2791-9.
5. Rasmussen TA, Tolstrup M, Søgaard OS. Reversal of latency as part of a cure for HIV-1. Trends Microbiol. 2016;24:90-7.
6. Archin NM, Liberty AL, Kashuba AD, Choudhary SK, Kuruc JD, Crooks AM, et al. Administration of vorinostat disrupts HIV-1 latency in patients on antiretroviral therapy. Nature. 2012;487:482-5.
7. Stephenson KE, Barouch DH. Broadly neutralizing antibodies for HIV eradication. Curr HIV/AIDS Rep. 2016; 13:31-7.
8. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. N Engl J Med. 2011;365:493-505.
9. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. N Engl J Med. 2016;375:830-9.

Nos tomamos el **cáncer** *como algo personal*

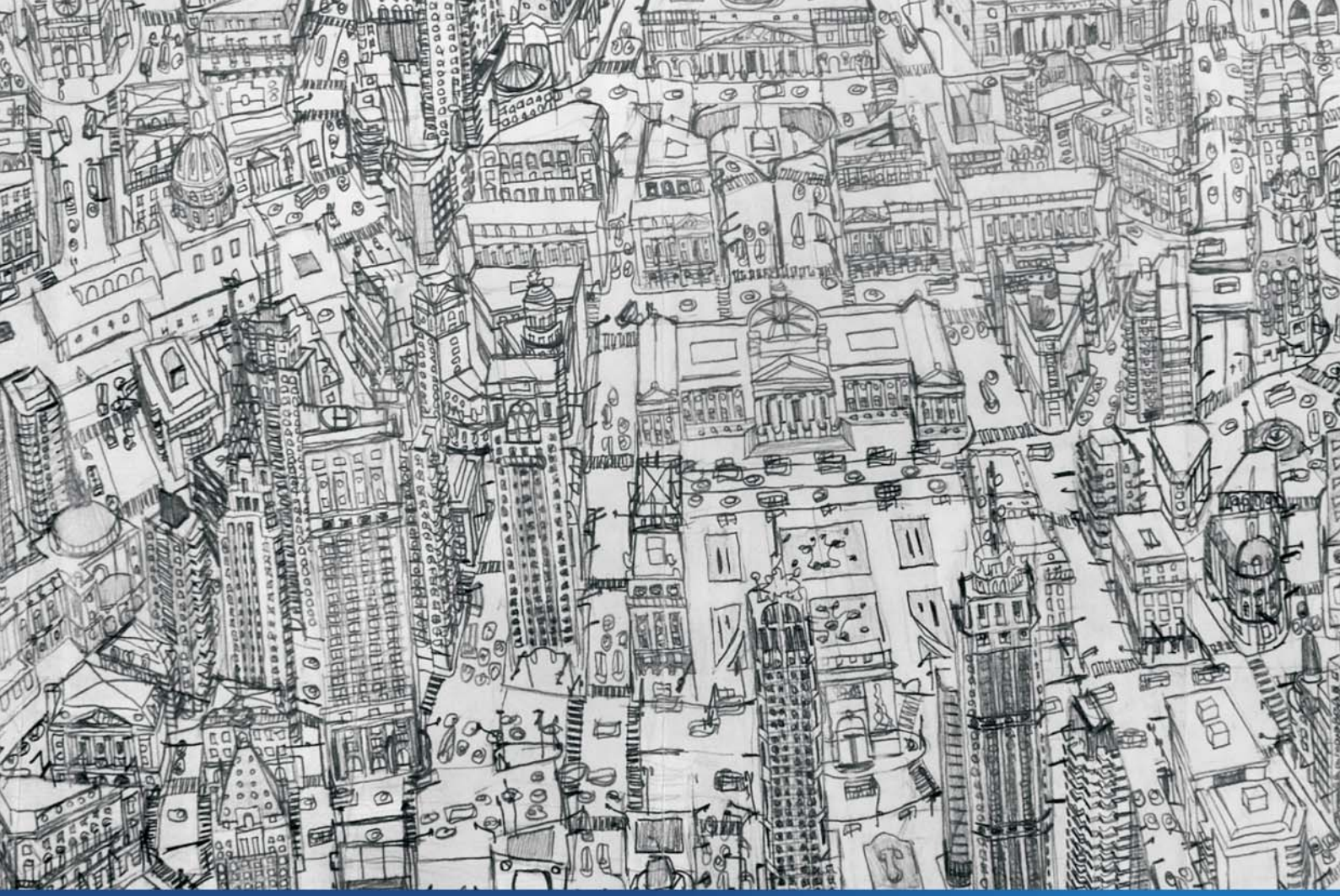
Los pacientes están en el corazón de todo lo que hacemos en Roche.

Ellos nos motivan e inspiran para crear medicamentos innovadores y soluciones terapéuticas que seguirán transformando la vida de los enfermos de cáncer.

Hemos recorrido un largo camino pero todavía queda mucho por hacer.

Roche

Innovación para la salud



Nuestro compromiso: transformar el futuro en presente

Sebastián Ferrira, *sin título*
Obra procedente de las National Art Exhibition of the Mentally Ill Inc.

En **Janssen** tenemos un compromiso firma con la innovación. Innovar para aportar soluciones en **áreas terapéuticas** clave como neurociencia, enfermedades infecciosas, oncología, inmunología, cardiovascular y metabolismo. Campos donde la frontera entre la vida y la muerte se estrecha, donde sólo el valeroso es valioso. Así es como acercamos nuevas **respuestas a nuestros pacientes**. Personas que, como nosotros, creen en el futuro. En el **valor de innovar**. este es nuestro compromiso. Transformar incógnitas en respuestas. **Futuro en presente**.

PHES/FAR/1216/0001(1) • Rev. Diciembre 2017

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson&Johnson

JANSSEN-CILAG, S.A.
www.janssen.es