

# REVISTA DE LA O.F.I.L.

Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy

**VOL. 24 - N° 4 - 2014**

## Editorial

Farmacovigilancia, la "madre" de todas las vigilancias  
MADURGA SANZ M..... 201

## Originales

Clinical and economic impact of the use of Adalimumab 40mg every three weeks or once monthly, in rheumatoid arthritis, psoriatic arthropathy and ankylosing spondylitis patients  
BORRÁS-BLASCO J, LAZARO PERONA C, CASTERÁ E, GRACIA-PEREZ A, ROSIQUE-ROBLES D, ABAD FJ ..... 205

Incidencia y manejo de la toxicidad hematológica de telaprevir y boceprevir en las primeras 24 semanas de tratamiento  
GÓMEZ-ÁLVAREZ S, VENTURA-CERDÁ JM, GUGLIERI-LÓPEZ B, RUIZ-MILLO O, LÓPEZ-MONTENEGRO SORIA MA, CLIMENTE MARTÍ M ..... 213

Efectividad del tratamiento antiemético como terapia de soporte en pacientes con cáncer de mama en tratamiento quimioterápicos  
DOMINGO CHIVA E, DE MORA ALFARO MJ, PASCUAL MARTÍNEZ M, GARRIGUES SEBASTIÁ MR, GARCÍA GÓMEZ C, GARCÍA-MARTÍNEZ EM ..... 223

Terapias avanzadas: La experiencia de un hospital terciario  
TORRALBA ARRANZ A, ÁLVAREZ AYUSO L, FOLGUERA OLÍAS C, MARTÍN DONAIRE T, SÁNCHEZ RUIZ R, REGIDOR LUENGO C, CABRERA MARÍN JR, MARÍA GONZALO DAGANZO R ..... 235

Cultura sobre Seguridad del Paciente percibida por el personal sanitario: estudio piloto  
MARTÍ GIL C, MEJÍA RECUERO M, LLOPIS SALVIA P, GASCÓN MORENO M, HERVÁS LAGUNA MJ, BARREDA-HERNÁNDEZ D ..... 243

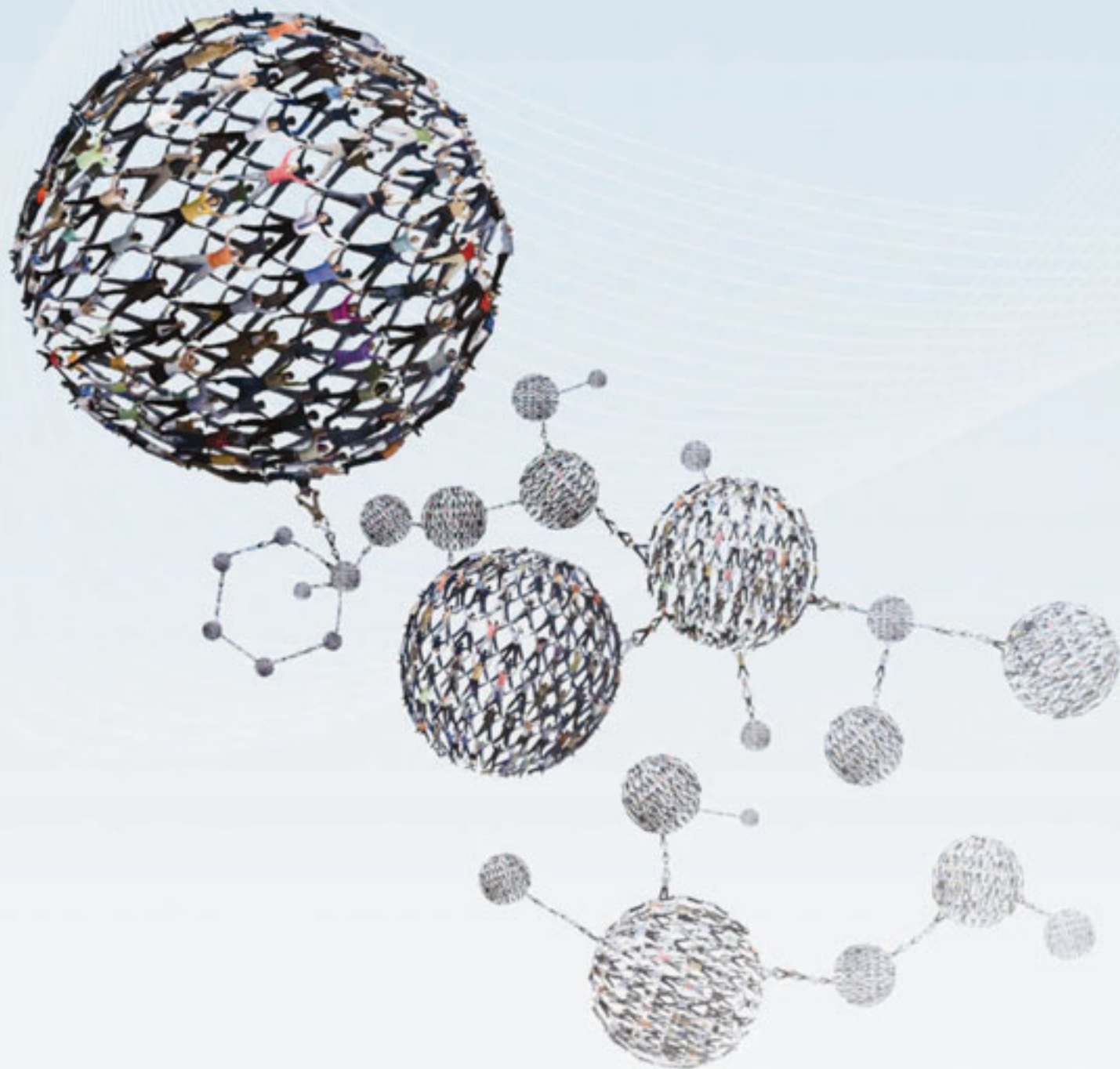
Control de calidad en la preparación de test de aliento para el diagnóstico de malabsorción de glúcidos  
ALONSO HERREROS JM, ZINK LORRE N ..... 251

Perfil de utilización y toxicidad asociada a raltitrexed en monoterapia en pacientes con cáncer colorrectal  
RAMÍREZ ROIG C, VELASCO COSTA J, OLMOS JIMÉNEZ R, MUÑOZ CONTRERAS MC, VICENTE SÁNCHEZ S, DÍAZ-CARRASCO MS ..... 257

Efectividad, seguridad y coste de abiraterona en cáncer de próstata  
CARLOS TITOS ARCOS JC, SELVI SABATER P, RIZO CERDÁ AM, RUÍZ MERINO G ..... 266

## Carta al Director

La guerra del zoledrónico  
GARCÍA LLOPIS P, MARTÍ PRADO R, GUERRERO FERNÁNDEZ M ..... 274



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](https://www.facebook.com/pfizer/spain)

**twitter**

[twitter/pfizer\\_spain](https://twitter.com/pfizer_spain)

**You Tube**

[youtube/user/pfizerspain](https://www.youtube.com/user/pfizerspain)



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



Trabajando juntos por un mundo más sano

# REVISTA DE LA OFIL

Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy

[www.revistadelaofil.org](http://www.revistadelaofil.org)

## Director

**Enrique Soler Company**

*director@revistadelaofil.org*

## Comité Editorial

Raymundo Escutia Gutiérrez

Mariano Madurga Sanz

José Luis Marco Garbayo

Elisa Rabito de Pino

Diana González Bermejo

## Comité de Redacción

José M<sup>a</sup> Alonso Herreros

Ana Álvarez Díaz

Miguel Ángel Calleja Hernández

Sara Cobo Sacristán

Carlos Crespo Diz

Ismael Escobar Rodríguez

José Espejo Guerrero

Raul Ferrando Piqueres

Sergio García Muñoz

Pilar Gomis Muñoz

Ana Herranz Alonso

Anne Marie Liere de Godoy

Diego Marro Ramón

Patricia Mastroianni

Javier Merino Alonso

Jean Mesa

Andrés Navarro Ruiz

Fabián Alfredo Pardón

## Secretaría de Redacción

Cristina Sangrador Pelluz

## Comité Asesor Científico

Benito del Castillo García

Catalina Domecq Jeldres

Borja García de Bikuña

Alberto Herreros de Tejada

José López Guzmán

Manuel Machuca González

Eduardo L. Mariño Hernández

José Luis Poveda Andrés

Joaquín Ronda Beltrán

Carmen Sandoval Moraga

## Director de Comunicación

Íñigo Soler Montaner

*comunicacion@revistadelaofil.org*

*Incluida en Índice Médico Español (IME)*

*Incluida en Free Medical Journal*

## Diseño y Coordinación editorial

Ibáñez&Plaza Asociados S.L.

Avda. Reina Victoria, 47 (6<sup>o</sup> D)

28003 Madrid (España)

Tel: +34 915 538 297

*correo@ibanezyplaza.com*

[www.ibanezyplaza.com](http://www.ibanezyplaza.com)

## Impresión

Gráficas 82, S.L.

## Envío de originales

*publicacion@revistadelaofil.org*

## Suscripción y pedidos

Ibáñez&Plaza Asociados S.L.

Precios: Suscripción anual 100 € (135 \$USA)

Número suelto 30 € (40 \$USA)

*ofil@ibanezyplaza.com*

Depósito Legal: M-3645-2013

ISSN: 1131-9429

## © 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 (O.F.I.L.)

La Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos (O.F.I.L.) 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 (O.F.I.L.) 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:

- 1° Difundir la profesión farmacéutica en el ámbito ibero-latinoamericano.
- 2° Colaborar en la revisión y adecuación de los "currícula" académicos de Farmacia, con especial énfasis en Farmacia de Hospital, Farmacia Comunitaria, Farmacia Clínica, Información de Medicamentos y Tecnología Farmacéutica.
- 3° Fortalecer la influencia de la profesión farmacéutica en la sociedad.
- 4° Identificar y promover los mecanismos para la integración del farmacéutico en grupos interdisciplinarios de salud y a diferentes niveles de atención.
- 5° Unificar las disposiciones legales transnacionales de la práctica de la Farmacia y establecer los criterios básicos de la misma.
- 6° Incentivar y practicar las mejores relaciones y servicios entre los farmacéuticos de todos los países ibero-latinoamericanos.

### Junta Directiva de la O.F.I.L.

#### Presidente

Mariano Madurga (ES)  
[presidente@ofil-internacional.org](mailto:presidente@ofil-internacional.org)

#### Vicepresidente

José Luis Marco (ES)  
[vicepresidente@ofil-internacional.org](mailto:vicepresidente@ofil-internacional.org)

#### Secretario

Raymundo Escutia (MX)  
[secretario@ofil-internacional.org](mailto:secretario@ofil-internacional.org)

#### Tesorera

Diana González Bermejo (ES)  
[tesorero@ofil-internacional.org](mailto:tesorero@ofil-internacional.org)

#### Relaciones Internacionales

Magdalena Vázquez (MX)  
[rrii@ofil-internacional.org](mailto:rrii@ofil-internacional.org)

#### Vocal 1

Estela Sarries (UY)  
[uruguay@ofil-internacional.org](mailto:uruguay@ofil-internacional.org)

#### Vocal 2

Mario Borges (BR)  
[brasil@ofil-internacional.org](mailto:brasil@ofil-internacional.org)

#### Director de la revista

Enrique Soler Company

#### Director de comunicación de la revista

Íñigo Soler Montaner

### Expresidentes de la O.F.I.L.

✠ Juan Robayo (Fundador de O.F.I.L.) Colombia/EE.UU.

José Aleixo Prates e Silva (1984-1986)	Brasil
Joaquín Ronda Beltrán (1986-1988)	España
Luz Milagros Gutiérrez (1988-1990)	Puerto Rico
Antonio Iñesta García (1990-1992)	España
Teresa Catalina Domecq Jeldres (1992-1994)	Chile
Ana María Menéndez (1994-1996)	Argentina
Alberto Herreros de Tejada (1996-1998)	España
✠ Guadalupe Solís Chavarín (1998-2000)	México
Zully Moreno de Landivar (2000-2002)	Bolivia
Yaritza Castillo (2002-2003)	Venezuela
Martha Nelly Cascavita (2003-2006)	Colombia
Joaquín Ochoa Valle (2006-2008)	Honduras
Carmen Sandoval Moraga (2008-2010)	Chile
Manuel Machuca González (2010-2012)	España
Maria Elisa Rabito de Pino (2012-2014)	España

#### Argentina

Eduardo Alejandro Lagomarsino  
[argentina@ofil-internacional.org](mailto:argentina@ofil-internacional.org)

#### Bolivia

Liliana Ivone Velasco Narváez  
[bolivia@ofil-internacional.org](mailto:bolivia@ofil-internacional.org)

#### Brasil

Divaldo Lyra Junior  
[brasil@ofil-internacional.org](mailto:brasil@ofil-internacional.org)

#### Chile

Patricia Acuña  
[chile@ofil-internacional.org](mailto:chile@ofil-internacional.org)

#### Colombia

Jorge León Salcedo  
[colombia@ofil-internacional.org](mailto:colombia@ofil-internacional.org)

#### Costa Rica

Mario Acosta González  
[costarica@ofil-internacional.org](mailto:costarica@ofil-internacional.org)

#### Cuba

Zeina Mirella Bárzaga Arencibia  
[cuba@ofil-internacional.org](mailto:cuba@ofil-internacional.org)

#### Ecuador

Marco Antonio Dehesa Gómez  
[ecuador@ofil-internacional.org](mailto:ecuador@ofil-internacional.org)

### Delegados de la O.F.I.L.

#### El Salvador

Wendi Osorio  
[elsalvador@ofil-internacional.org](mailto:elsalvador@ofil-internacional.org)

#### España

José Luis Marco Garbayo  
[espana@ofil-internacional.org](mailto:espana@ofil-internacional.org)

#### Guatemala

Eleonora Gaitán  
[guatemala@ofil-internacional.org](mailto:guatemala@ofil-internacional.org)

#### Honduras

Leonardo A. Sánchez Núñez  
[honduras@ofil-internacional.org](mailto:honduras@ofil-internacional.org)

#### México

M<sup>a</sup> Guadalupe Juárez Coiffier  
[mexico@ofil-internacional.org](mailto:mexico@ofil-internacional.org)

#### Nicaragua

Roger González González  
[nicaragua@ofil-internacional.org](mailto:nicaragua@ofil-internacional.org)

#### Panamá

Leida Barrios  
[panama@ofil-internacional.org](mailto:panama@ofil-internacional.org)

#### Paraguay

Carmen Buzarquiz  
[paraguay@ofil-internacional.org](mailto:paraguay@ofil-internacional.org)

#### Perú

Moisés Eliseo Mendocilla Risco  
[peru@ofil-internacional.org](mailto:peru@ofil-internacional.org)

#### Portugal

Ana Gusmao  
[portugal@ofil-internacional.org](mailto:portugal@ofil-internacional.org)

#### Puerto Rico

Wanda T Maldonado  
[puertorico@ofil-internacional.org](mailto:puertorico@ofil-internacional.org)

#### República Dominicana

Ana Isabel Herrera  
[r.dominicana@ofil-internacional.org](mailto:r.dominicana@ofil-internacional.org)

#### Uruguay

Estela Sarries  
[uruguay@ofil-internacional.org](mailto:uruguay@ofil-internacional.org)

#### Venezuela

Rafael Amaro  
[venezuela@ofil-internacional.org](mailto:venezuela@ofil-internacional.org)

#### Coordinador de la Web-OFIL

Raymundo Escutia Gutiérrez  
[CoordinacionWeb@ofil-internacional.org](mailto:CoordinacionWeb@ofil-internacional.org)

## Editorial

Farmacovigilancia, la "madre" de todas las vigilancias  
MADURGA SANZ M ..... 201

## Originales

Clinical and economic impact of the use of Adalimumab 40mg every three weeks or once monthly, in rheumatoid arthritis, psoriatic arthropathy and ankylosing spondylitis patients  
BORRÁS-BLASCO J, LAZARO PERONA C, CASTERÁ E, GRACIA-PÉREZ A, ROSIQUE-ROBLES JD, ABAD FJ ..... 205

Incidencia y manejo de la toxicidad hematológica de telaprevir y boceprevir en las primeras 24 semanas de tratamiento  
GÓMEZ-ÁLVAREZ S, VENTURA-CERDÁ JM, GUGLIERI-LÓPEZ B, RUIZ-MILLO O, LÓPEZ-MONTENEGRO SORIA MA, CLIMENTE-MARTÍ M ..... 213

Efectividad del tratamiento antiemético como terapia de soporte en pacientes con cáncer de mama en tratamiento quimioterápico  
DOMINGO-CHIVA E, MORA-ALFARO MJ DE, PASCUAL-MARTÍNEZ M, GARRIGUES-SEBASTIÁ MR, GARCÍA-GÓMEZ C, GARCÍA-MARTÍNEZ EM ..... 223

Terapias avanzadas: la experiencia de un hospital terciario  
TORRALBA ARRANZ A, ÁLVAREZ AYUSO L, FOLGUERA OLÍAS C, MARTÍN DONAIRE T, SÁNCHEZ RUIZ R, REGIDOR LUENGO C, CABRERA MARÍN JR, GONZALO DAGANZO RM ..... 235

Cultura sobre Seguridad del Paciente percibida por el personal sanitario: estudio piloto  
MARTÍ-GIL C, MEJÍA-RECUERO M, LLOPIS-SALVIA P, GASCÓN-MORENO M, HERVÁS-LAGUNA MJ, BARREDA-HERNÁNDEZ D ..... 243

Control de calidad en la preparación de test de aliento para el diagnóstico de malabsorción de glúcidos  
ALONSO HERREROS JM, ZINK LORRE N ..... 251

Perfil de utilización y toxicidad asociada a raltitrexed en monoterapia en pacientes con cáncer colorrectal  
RAMÍREZ ROIG C, VELASCO COSTA J, OLMOS JIMÉNEZ R, MUÑOZ CONTRERAS MC, VICENTE SÁNCHEZ S, DÍAZ-CARRASCO MS ..... 257

Efectividad, seguridad y coste de abiraterona en cáncer de próstata  
TITOS ARCOS JC, SELVI SABATER P, RIZO CERDÁ AM, RUÍZ MERINO G ..... 266

## Carta al Director

La guerra del zoledrónico  
GARCÍA LLOPIS P, MARTÍ PRADO R, GUERRERO FERNÁNDEZ M ..... 274

# S U M M A R Y

Vol. 24 - 4 - October-December 2014

## Editorial

Pharmacovigilance, the "mother" of all surveillance  
MADURGA SANZ M ..... 201

## Originals

Impacto clínico y económico del uso de adalimumab 40 mg cada tres semanas o una vez al mes, en artritis reumatoide, artropatía psoriásica y espondilitis anquilosante  
BORRÁS-BLASCO J, LAZARO PERONA C, CASTERÁ E, GRACIA-PÉREZ A, ROSIQUE-ROBLES JD, ABAD FJ ..... 205

Incidence and management of haematological toxicity of telaprevir and boceprevir in the first 24 weeks of treatment  
GÓMEZ-ÁLVAREZ S, VENTURA-CERDÁ JM, GUGLIERI-LÓPEZ B, RUIZ-MILLO O, LÓPEZ-MONTENEGRO SORIA MA, CLIMENTE-MARTÍ M ..... 213

Effectiveness of antiemetic treatment as support therapy in breast cancer patients receiving chemotherapy  
DOMINGO-CHIVA E, MORA-ALFARO MJ DE, PASCUAL-MARTÍNEZ M, GARRIGUES-SEBASTIÁ MR, GARCÍA-GÓMEZ C, GARCÍA-MARTÍNEZ EM ..... 223

Advanced therapies: The experience of a tertiary referral hospital  
TORRALBA ARRANZ A, ÁLVAREZ AYUSO L, FOLGUERA OLÍAS C, MARTÍN DONAIRE T, SÁNCHEZ RUIZ R, REGIDOR LUENGO C, CABRERA MARÍN JR, GONZALO DAGANZO RM ..... 235

Patient Safety Culture perceived by health professionals: pilot study  
MARTÍ-GIL C, MEJÍA-RECUERO M, LLOPIS-SALVIA P, GASCÓN-MORENO M, HERVÁS-LAGUNA MJ, BARREDA-HERNÁNDEZ D ..... 243

Quality control in the preparation of breath test for the diagnosis of glucides malabsorption  
ALONSO HERREROS JM, ZINK LORRE N ..... 251

Use and toxicity profile associated with raltitrexed monotherapy in patients with colorectal cancer  
RAMÍREZ ROIG C, VELASCO COSTA J, OLMOS JIMÉNEZ R, MUÑOZ CONTRERAS MC, VICENTE SÁNCHEZ S, DÍAZ-CARRASCO MS ..... 257

Effectiveness, safety and cost of abiraterone in prostate cancer  
TITOS ARCOS JC, SELVI SABATER P, RIZO CERDÁ AM, RUÍZ MERINO G ..... 266

## Letter to the Editor

War of zoledronic  
GARCÍA LLOPIS P, MARTÍ PRADO R, GUERRERO FERNÁNDEZ M ..... 274



*Transformando el futuro de la EM*

biogen idec

Nuestra misión es la de cambiar el futuro de la EM. Conseguirlo es nuestro compromiso.

El compromiso de ir más allá de la propuesta de medicamentos, también innovar sobre ellos.

El compromiso de ir junto a los profesionales de la salud hacia una toma de conciencia global sobre la enfermedad. El compromiso de ofrecer a cada paciente la esperanza de una vida normal.

**Las soluciones existen. Comprometámonos a encontrarlas, juntos.**

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

editorial

# Farmacovigilancia, la “madre” de todas las vigilancias

Rev. O.F.I.L. 2014, 24;4:201-203

Fecha de recepción: 17/10/2014 - Fecha de aceptación: 20/10/2014

MADURGA SANZ M  
Presidente de OFIL Internacional

**S**i hablamos de la “farmacovigilancia” debemos citar sus antecedentes que, como primeros pasos, sirvieron para crear conciencia sobre la revisión necesaria de los efectos adversos asociados al uso de los medicamentos. Y nos debemos remontar al siglo XIX para identificar iniciativas en este sentido. Una de las primeras iniciativas fue la de reunir los casos de efectos adversos cardiacos asociados al uso del clorofomo, un nuevo anestésico lanzado en 1848 como alternativa al éter, con la intención de evitar los efectos adversos como náuseas y vómitos<sup>1</sup> que se conocían para el éter.

Pero es en diciembre de 1961, cuando la revista biomédica *The Lancet* publicó una Carta al Director<sup>2</sup>, escrita por un ginecólogo-obstetra australiano, con una mención sucinta sobre un tema que le había llamado personalmente la atención: “*en los últimos tiempos estoy detectando un número desproporcionado de casos de malformaciones fetales del tipo de meromelia\**, que parece coincidir con el lanzamiento de un nuevo medicamento, el *Contergan*®”. En esta escueta carta, el doctor McBride intuía la relación causal entre talidomida y el incremento de casos de focomelia. La talidomida se acababa de comercializar en 1959 en Alemania y resto de Europa, con nombres como *Contergan*® y *Distaval*®, entre otros. Prometía un gran avance en la oferta de sedantes e hipnóticos, de mejor manejo que los

barbitúricos, que entonces, era la primera línea de los tranquilizantes, a principios de los años 60. El efecto antiemético adicional, de talidomida condicionó un uso selectivo en mujeres embarazadas. Incluso en combinaciones a dosis fijas con ergotamina, se lanzó como antimigrañoso (como *Valgraine*®, en el Reino Unido). Esto centró el efecto en este grupo de población.

Este episodio mundial, de características epidémicas, contabilizó más de 10.000 nacidos vivos con malformaciones, que actualmente tienen edades de alrededor de 50 años. Este episodio causó una reacción mundial: se pusieron en marcha en muchos países programas de notificación espontánea de reacciones adversas (RAM) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) conformó un programa internacional de recopilación de información. Fue así cómo nació la “farmacovigilancia”, como se conoce en la actualidad. Así mismo, estos efectos tan graves de la talidomida motivaron cambios en la regulación de medicamentos, exigiendo datos sobre teratogénesis en las nuevas solicitudes de registros de medicamentos. Recientemente se ha realizado un informe<sup>3</sup> por parte de expertos sobre talidomida y sus efectos embriopáticos, que aporta evidencias sobre los efectos de este fármaco, que actualmente está en uso en otras indicaciones, así como derivados farmacológicos, como lenalidomida.

\* *Meromelia*: desarrollo incompleto de miembros superiores o inferiores en los recién nacidos, con alguna semejanza a los miembros de las focas, de ahí el nombre de “focomelia”, por el que también se conoce este síndrome.

Desde los años 60, la OMS estableció un programa permanente de vigilancia de RAM junto con los diez países que habían comenzado sus programas de notificación espontánea, los programas de “**tarjeta amarilla**” (*Yellowcard*). Este Programa Internacional de la OMS para Farmacovigilancia, con más de 50 años de andadura, ha sido el pionero en diversas actuaciones: a) creación y mantenimiento de un diccionario de RAM, el WHO-ART; b) criterios objetivos de causalidad; c) estructura de la información de las sospechas de RAM en formato electrónico; d) recopilación de las sospechas de RAM en una sola base de datos mundial, conocida como VigiBase, con más de 9 millones de registros en la actualidad; e) mantenimiento de la red de intercambio de información entre los 130 países participantes en la actualidad; f) investigación sobre nuevas herramientas de “*data mining*” para identificación de “señales”, entre otras muchas actividades llevadas a cabo en estos 50 años de farmacovigilancia, como se conoce hoy en día. En España, desde hace 30 años, funciona un sistema de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, que en la actualidad sirve de referencia para otros países: centros regionales, uno en cada comunidad autónoma, cercanos a los notificadores, y que coordinan actividades en su ámbito geográfico enfocadas en una mejor utilización segura de los medicamentos, con el fin de garantizar la seguridad del paciente. Se coordina desde la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y se integra en el Sistema Europeo de Farmacovigilancia que coordina la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

En este tránsito de 50 años, la farmacovigilancia mundial se ha ido nutriendo de herramientas, procesos y tecnologías. El método epidemiológico se ha incorporado conformando la “farmacoepidemiología”; el uso de bases de datos informatizadas (GPRD, BIFAP, THIN, etc.) en las que la informatización ha acelerado los trabajos y, lo más importante, la obtención de resultados para cimentar la toma de decisiones. Todo ello ha incluido junto con acontecimientos, en muchos casos graves, con ciertos medicamentos que fueron retirándose del mercado, por ejemplo, cerivastatina (en 2001), rofecoxib (en 2004), benfluorex (en 2009) y rosiglitazona (en 2010), han sensibilizado aún más a la sociedad

y a las autoridades sanitarias competentes. Como consecuencia de ello, se han reforzado las medidas reguladoras en la Unión Europea: desde julio de 2012 se han establecido nuevas normativas que proporcionan un nuevo marco regulador “proactivo”. Con este objetivo se exigen los informes periódicos de seguridad (IPS), los planes de gestión de riesgo (PGR), los estudios posautorización (EPA), los arbitrajes para consensuar decisiones reguladoras en la Unión Europea, entre una amplia normativa.

### Otras Vigilancias que se han generado

Toda esta experiencia en farmacovigilancia ha permitido conformar sistemas similares de notificación de eventos o incidentes adversos, tanto con productos manufacturados, como con tecnologías que se aplican en Terapéutica. Se describen a continuación algunos de estos sistemas de vigilancia cuyo fundamento es común: notificar, evaluar, decidir y aplicar medidas, en su caso, para reducir o minimizar los riesgos en su uso:

- Para las transfusiones de sangre y derivados sanguíneos existe un sistema de **Hemovigilancia** que, en España, coordina la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, junto con los Bancos de Sangre de las Comunidades Autónomas;
- La **Biovigilancia** es el sistema de vigilancia que coordina la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) dirigido al seguimiento de incidentes asociados con trasplantes de órganos y tejidos.
- Los **productos sanitarios** que comprenden preparados diversos, en España también tienen un sistema de vigilancia (en otros países se denomina **materiovigilancia**, o **tecnovigilancia**) que coordina la AEMPS. Se diferencia según los tipos de productos sanitarios, pues se incluyen implantes activos como los implantes cardíacos e implantes vasculares del sistema circulatorio central, implantes del SNC, implantes de columna vertebral, prótesis de cadera y de rodilla, prótesis mamarias, lentes intraoculares. Pero también cualquier instrumento, dispositivo, equipo, programa informático, material u otro artículo, utilizado solo o en combinación, incluidos los programas informáticos destinados por su fabricante a finalidades específicas de diagnóstico y/o te-



rapia y que intervengan en su buen funcionamiento, destinados a ser utilizados en seres humanos, solo o en asociación con otros, con fines de: a) diagnóstico *in vitro*, prevención, control, tratamiento o alivio de una enfermedad; b) diagnóstico, control, tratamiento, alivio o compensación de una lesión o de una deficiencia; c) investigación, sustitución o modificación de la anatomía o de un proceso fisiológico; d) regulación de la concepción, y que no ejerza la acción principal que se desee obtener en el interior o en la superficie del cuerpo humano por medios farmacológicos, inmunológicos ni metabólicos, pero a cuya función puedan contribuir tales medios. En casi todos los casos con el marcado "CE" como garante de su adecuación a los requisitos establecidos en la UE.

- **Cosmetovigilancia** es la más reciente en su puesta en marcha: la vigilancia de productos cosméticos, esto es aquellos destinados a ser puestos en contacto con las partes superficiales del cuerpo humano (epidermis, sistema piloso y capilar, uñas, labios y órganos genitales externos), o con los dientes y las mucosas bucales, con el fin exclusivo o principal de limpiarlos, perfumarlos, modificar su aspecto, protegerlos o corregir los olores corporales. Es necesario vigilar los efectos de tintes capilares, de protectores solares y de antisépticos de higiene corporal. Sin olvidarnos de los tatuajes que tantos problemas causan casualmente. La AEMPS coordina esta vigilancia en España.

- Los medicamentos de **Veterinaria** también se sirven de un sistema de farmacovigilancia, bien para notificar efectos adversos en los animales en los que se aplican, o incluso en los seres humanos que manipulan y administran estos medicamentos. En España, es el programa de "tarjeta verde", por el color del formulario establecido, y se coordina desde la AEMPS.

Y concluiremos asegurando que las actividades de vigilancia de los efectos indeseables y adversos deben servirse de los conocimientos y de la colaboración, no solo dentro del país, si no a nivel internacional. Los cuatro pilares necesarios en farmacovigilancia, son: el **método científico**, las **normativas reguladoras**, los **recursos suficientes** tanto materiales como humanos, y la **colaboración**.

Los nuevos tiempos traen novedades, las nuevas tecnologías y sus aplicaciones ofrecen más iniciativas: últimamente se trabaja en líneas que combinan la informática y la inteligencia artificial con la farmacovigilancia en cómo identificar "señales" de nuevos riesgos con los medicamentos, gestionando los "big data" en las redes sociales, como Twitter<sup>4</sup>. Una vez más, los avances tecno-metodológicos ofrecen mejoras para optimizar el trabajo de vigilancia. Por lo tanto, ¿estamos ante un futuro prometedor para las "vigilancias"? Esperamos y deseamos que así sea.

## Bibliografía

1. Routledge P. 150 Years of Pharmacovigilance. *Lancet* 1998;351:1.200-01.
2. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961;278 (7216):1.358.
3. Thalidomide is back, are we ready for it? Thalidomide Embryopathy. Report of a meeting of experts. WHO, 2014. Disponible en web del UMC: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=105196&mn1=7347&mn2=7489&mn3=7248&new-sid=11639> (consultado 14-10-2014).
4. Freifeld CC, Brownstein JS, Menone CM, et al. Digital drug safety surveillance: monitoring pharmaceutical products in Twitter. *Drug Safety* 2014;37(5):343-50.

# Clinical and economic impact of the use of Adalimumab 40 mg every three weeks or once monthly, in rheumatoid arthritis, psoriatic arthropathy and ankylosing spondylitis patients

Rev. O.F.I.L. 2014, 24;4:205-211

Fecha de recepción: 14/07/2014 - Fecha de aceptación: 18/09/2014

**BORRÁS-BLASCO J<sup>1</sup>, LAZARO PERONA C<sup>2</sup>, CASTERÁ E<sup>3</sup>, GRACIA-PÉREZ A<sup>4</sup>, ROSIQUE-ROBLES JD<sup>1</sup>, ABAD FJ<sup>1</sup>**

1 PharmD, PhD. Specialist in Hospital Pharmacy. Pharmacy Service

2 PharmD. Pharmacy Service

3 MD PharmD. Specialist in Hospital Pharmacy. Pharmacy Service

4 MD Specialist in Rheumatology. Rehabilitation Section

Hospital de Sagunto (Valencia) España

## Summary

**Objective:** To determine the clinical and economic impact of adalimumab 40 mg every three weeks (ADA21) and monthly (ADA28) on rheumatoid arthritis (RA), psoriatic arthropathy (PA) and ankylosing spondylitis (AS) patients in sustained clinical remission.

**Methods:** Observational, retrospective cohort study of adult patients treated with ADA 40 mg every two weeks (ADA14) who achieved and maintained clinical remission (DAS28 < 2.6 or BASDAI < 2) over a period of 1 year were enrolled in an off-label program (January 2012 - July 2014) to switch from ADA14 to ADA21 or ADA28. Economic impact was assessed using Humira® official prices for Spain.

**Results:** From January 1, 2012 to July 1, 2014, 47 RA, 38 PA, and 33 AS patients were treated with ADA. 20 (17%) patients (10 women; ages 57±11 years; 7 RA, 8 PA, 5AS) received ADA in extended dose regimen: 17 ADA 21 and 3 ADA 28 for at least 6 months (1.6±0.5 years; range 0.7-2.4 years). At the end of follow up, 17 (85%) patients continued on ADA reduced dose (14 ADA21 and 3 ADA28). RA patients: 5 continued on ADA reduced dose, 2 patients discontinued use due to reactivation of RA (both switched back to ADA14 and achieved clinical remission). All PA patients continued on ADA optimized dose. AS patients: 4 patients continued on ADA reduced dose, 1 patient discontinued use due to reactivation of AS (switched back to ADA14, regaining clinical remission). The total savings associated with ADA21 and ADA28 over the 2.5 years observation period were €152,875, resulting in the ability to treat 9 additional patients with ADA14 for one year without increasing total ADA budget cost.

**Conclusions:** ADA extended dose regimen (ADA21 and ADA28) produces cost savings while maintaining clinical response in a high proportion of patients after at least 1 year under clinical remission with ADA14. At a time when the cost of therapy is an unavoidable component of health-care decisions, spacing the dosage of ADA could be a cost-effective option for selected RA, PA and AS patients.

**Key Words:** Adalimumab, rheumatoid arthritis, tumor necrosis factor, pharmacoeconomics, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis.

Correspondencia:

Joaquín Borrás-Blasco

Hospital de Sagunto (Departamento de Farmacia)

Avda. Ramon y Cajal, s/n

46520 Sagunto (Valencia)

Correo electrónico: jborrasb@gmail.com

# *Impacto clínico y económico del uso de adalimumab 40 mg cada tres semanas o una vez al mes, en artritis reumatoide, artropatía psoriásica y espondilitis anquilosante*

## **Resumen**

**Objetivo:** Determinar el impacto clínico y económico de la reducción de la dosis de adalimumab a 40 mg cada 3 semanas (ADA21) y mensual (ADA28) en pacientes con artritis reumatoide (AR), artropatía psoriásica (AP) y espondilitis anquilosante (EA) en remisión clínica sostenida.

**Métodos:** Estudio de cohorte, observacional y retrospectivo, de pacientes en un programa fuera de indicación, que recibieron ADA21 o ADA28 al menos durante 6 meses entre enero 2012 y enero 2014. Criterio de inclusión: pacientes tratados con adalimumab 40 mg cada 2 semanas (ADA14) que alcanzan y mantienen la remisión clínica sostenida ( $DAS28 < 2.6$  o  $BASDAI < 2$ ) durante 1 año fueron seleccionados para reducir la dosis estándar de ADA14 a ADA21 o ADA28. Se recogieron datos sobre la edad, sexo, indicación, duración (en años) de ADA14 durante el periodo de estudio. En estos pacientes simulamos el coste del tratamiento con adalimumab si hubieran recibido ADA14 durante su periodo con ADA21 o ADA28. El impacto económico fue evaluado usando los precios oficiales de adalimumab en España.

**Resultados:** Desde enero 2012 hasta julio 2014, 47 AR, 38 AP, and 33 EA pacientes recibieron ADA. 20 (17%) pacientes (10 mujeres; edad  $57 \pm 11$  años; 7 RA, 8 PA, 5 AS) recibieron ADA en un régimen de dosis extendida: 17 ADA 21 y 3 ADA 28 durante al menos 6 meses ( $1,6 \pm 0,5$  años; rango 0,7-2,4 años). Al final del estudio, 17 (85%) pacientes continuaron en remisión clínica con dosis reducida de adalimumab (14 ADA21 y 3 ADA28). 5 pacientes con RA continuaron con ADA a dosis reducidas, 2 pacientes lo suspendieron por reactivación de la AR (cambio a ADA14 alcanzando la remisión clínica). Todos los pacientes con ESP continuaron con ADA a dosis optimizadas. 4 pacientes con AP continuaron con ADA a dosis reducidas. 1 paciente lo suspendió por reactivación de la AP (cambio a ADA14 alcanzando la remisión clínica). Los costes totales asociados a la estrategia de reducción de dosis durante el periodo de observación fueron de €152.875. Esta reducción del coste, lograda con el régimen de dosis extendida de adalimumab, nos permitiría tratar a 9 pacientes más con AR, AP o EA por un año sin incrementar el coste total de la terapia con ADA.

**Conclusión:** El régimen de dosis extendida de adalimumab produce una importante disminución de costes cuando es usado en pacientes que mantienen la remisión clínica con ADA14 al menos durante 1 año. Esta estrategia en pacientes seleccionados mejora la relación de coste-efectividad del tratamiento y permite tratar más pacientes con el mismo presupuesto.

**Palabras clave:** Adalimumab, artritis reumatoide, factor de necrosis tumoral, farmacoeconomía, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante.

## **Introduction**

Adalimumab (ADA) is a soluble tumor necrosis factor alpha receptor antagonist approved for the treatment of patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis (RA), polyarticular juvenile RA, psoriatic arthropathy (PA), plaque psoriasis and ankylosing spondylitis (AS)<sup>1</sup>. In adults, ADA is administered as a subcutaneous injection, 40 mg every other

week<sup>1</sup>. The aim of treatment with ADA is to substantially improve the patient's condition without increasing the risk of severe side effects. The efficacy, safety and potential toxicity of this agent are well documented, and we now have more than 10 years' treatment experience in immune mediated inflammatory disease<sup>2</sup>. The most common side effects of ADA are injection site reactions, headaches, and mild upper respiratory tract infections<sup>3</sup>.

ADA 40 mg every two weeks (ADA14) has demonstrated significant rates of clinical remission in patients with RA, PA and AS, maintained over the long term in clinical practice<sup>4</sup>. However, in certain patients who achieve and maintain clinical response, and in whom structural damage is controlled, ADA dose reduction is clearly desirable from both a clinical and a cost perspective<sup>5</sup>.

Therefore, in certain patients who remain in clinical remission with a standard dose of ADA, a reduction in dose to ADA 40 mg every three weeks (ADA21) or monthly (ADA28) may prevent adverse drug reactions and reduce the cost of therapy with no worsening of patient quality of life.

The aim of this study was to determine the clinical and economic impact of the use of ADA21 and ADA28 on RA, PA and AS patients with at least 1 year of ongoing clinical and radiological remission in a 2.5-year clinical practice scenario.

## Patients and methods

We performed an observational, retrospective cohort study of patients in an off-label program taking ADA21 and ADA28 for at least 6 months between January 1, 2012 and July 1, 2014, based on data from the rheumatology department and outpatient pharmacy of the Hospital de Sagunto, a 250-bed regional acute-care hospital belonging to the Spanish National Health System.

Patients with RA, PA and AS, defined by ACR criteria<sup>6</sup> and the modified New York criteria<sup>7</sup>, respectively, who began ADA14 therapy between December 1, 2004 and December 30, 2011, were included in the study.

Inclusion Criteria: adult patients treated with ADA14 who achieved and maintained clinical remission (Disease Activity Score (DAS28) <2.6 or Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) <2) for a period of at least 1 year were selected to have their standard dose switched from ADA14 to ADA21 or ADA28. Only patients treated with ADA extended dose regimen for at least 6 months were included in the study.

We collected data from outpatient's hospital pharmacy and medical records, regarding age, sex, indication, and duration (in

years) of ADA21 or ADA28 during the study period (January 2012- July 2014). We also determined if ADA extended dose had been switched to ADA14 or suspended and replaced by another biological drug, and the reason for this change. The criteria for withdrawal of therapy was applied following EULAR recommendations<sup>8-10</sup>.

ADA extended dose regimen was defined as a  $\leq 25\%$  decrease in the average daily dose for ADA during a single dispensing episode in comparison with the previous dose. The daily dose was calculated by dividing the total amount of drug dispensed (mg) by the time period (days) for the prescription as noted in the dosing instruction for each dispensing episode.

Concomitant medications such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), sulphasalazine, corticosteroids, cyclosporine, leflunomide, and methotrexate were allowed throughout the study.

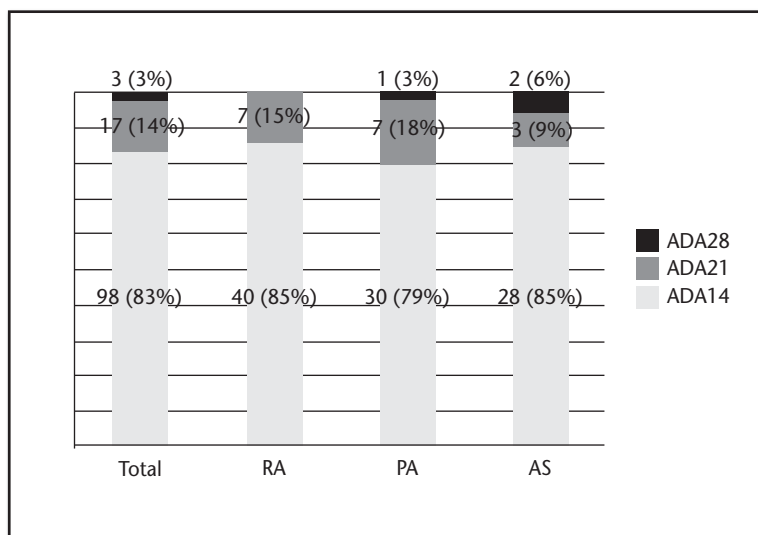
All patients gave their written informed consent for the dose reduction and the local ethics committee approved the procedure.

For these patients, we simulated the cost of treatment with ADA as if they had received ADA14 during their respective periods on ADA21 or ADA28. The price of Humira<sup>®</sup> 40 mg was taken from officially published price bulletins from the Spanish Medication Agency (Ex-Factory Price + VAT).

## Results

From January 1, 2012 to July 1, 2014, 47 RA, 33 AS, and 38 PA patients were treated with ADA. During this period, a total of 20 patients (17%), 10 of whom were female, received ADA21 or ADA28 for at least 6 months: 7 RA patients (15%), 5 AS patients (15%) and 8 PA patients (21%) [Figure 1]. The mean number of years on ADA extended dose was  $1.6 \pm 0.5$  years (range 0.7 to 2.4 years). At the end of the study period, 85% of patients were still receiving ADA21 or ADA28. For these patients (17), the mean number of years on ADA extended dose was  $1.6 \pm 0.5$  years (range 0.7 to 2.4 years) and the time spent on ADA21 for the 3 patients for whom ADA21 was suspended was  $1.5 \pm 0.6$  years (range 0.8 to 1.9 years).

**Figure 1**  
**Distribution of patients treated with ADA throughout the study. ADA14: Adalimumab 40 mg every other week. ADA21: Adalimumab 40mg every three weeks. ADA28: Adalimumab 40mg once a month**



Seven RA patients started ADA extended dose regimen. As of July 1, 2014, five patients (71%) were still receiving ADA21 with a median duration of  $1.8 \pm 0.1$  years. The remaining two patients (29%) discontinued ADA21 treatment: both patients due to a relapse of RA ( $DAS\ 28 > 2.6$ ). They switched back to ADA14, and achieved clinical remission again. These two patients had been treated with ADA21 for  $1.3 \pm 0.8$  years.

Eight PA patients started ADA21 or ADA28. By July 1<sup>st</sup>, 2014, all patients (100%) were still receiving ADA21 or ADA28 with a median duration of  $1.3 \pm 0.5$  years.

Five AS patients started ADA21 or ADA28. By July 1<sup>st</sup>, 2014, four patients (80%) were still receiving ADA extended dose with a median duration of  $1.8 \pm 0.5$  years. The remaining patient (20%) discontinued ADA21 treatment due to a relapse of AS (patient switched back to ADA14), and achieved clinical remission with the new dose. This patient had been treated with ADA21 for 1.9 years.

#### Pharmaco-economic analysis

During the study period, the total cost of the ADA extended dose regimen was € 247,477, taking into account direct costs only. If the pa-

tients had been treated with ADA14, the total cost of therapy would have been € 400,351. ADA21 and ADA28 produced cost savings of € 152,875 from January 1, 2012 to July 1 2014. 32% of the ADA extended dose cost savings were associated with RA patients, 32% with AS patients and 36% with PA patients. Figure 2 shows the ADA21/28 cost savings per indication.

#### Discussion

ADA is an effective therapy for RA, PA and AS. The recommended dosage is 40 mg every other week<sup>1</sup>. In this retrospective observational cohort study, we demonstrated that ADA21/28 can be effective in RA, PA and AS patients treated with ADA14 who achieve and maintain a score of  $DAS28 < 2.6$  or  $BASDAI < 2$  for at

least one year. ADA21/28 maintained sustained relief of symptoms in 17 patients (85%) for more than 6 months. In July 1<sup>st</sup>, 2014, we were treating 118 patients with ADA. According to these data, 14% of the patients were on ADA21/ADA28 with good control of their disease. Interestingly, there were no flares among PA patients. All patients maintained their remission through a mean follow-up period of  $1.3 \pm 0.5$  years. Therefore, this regimen will be useful for clinically stable patients with PA.

Treatment had to be changed to ADA14 in 3 patients (15%) during the study with a rate of flare for RA patients of 29% and AS patients of 20%. Despite the discontinuation, these patients received the optimized dose for more than 7 months. Additionally, in all of these patients there was a reactivation of the disease, and the return to a standard dose of ADA was highly effective, as all of them regained clinical remission.

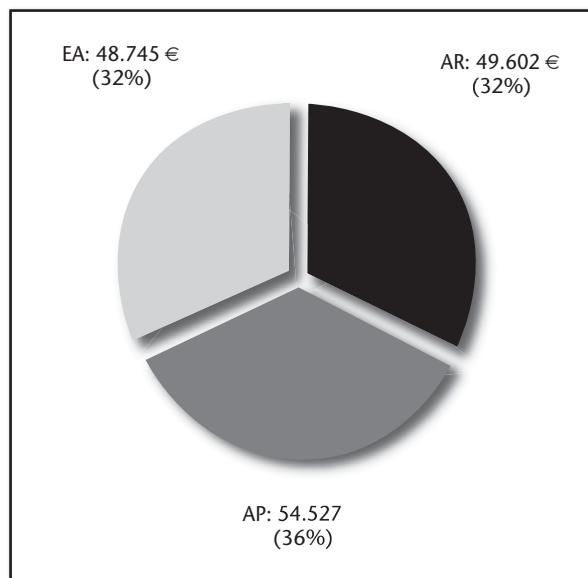
Available data about the discontinuation or dose reduction of ADA in RA, PA and AS patients are scarce. A few studies have focused on the optimization of anti-TNF agents in rheumatology disease patients who have achieved clinical remission.

A case control study of 76 consecutive patients with early psoriatic arthritis were compared with 55 patients with rheumatoid arthritis and received the same treatment with ADA14. In the presence of clinical remission, ADA dose was reduced to ADA28 in both groups. 53 (69,7%) PA patients and 17 (30,9%) RA patients achieved remission after a mean time of  $5,1 \pm 1,2$  and  $6, \pm 1,6$  months respectively. After tapering the dose of ADA, 47 of 53 (88,6%) PA patients and 3 of 17 (17,6%) RA patients maintained remission over a period of  $28,9 \pm 8,4$  and  $24,2 \pm 6,4$  months, without occurring serious adverse events in either groups. Additionally ADA dose tapering permitted a marked cost-saving effect, with an estimated saving of more than 700,000 € for 47 patients in a period of 28 months. This study showed that clinical remission is possible in high percentage of patients with early PA receiving ADA. Such remission is maintained in a high proportion of subjects after ADA dose halving in PA patients, with relevant advantages in terms of patient compliance, drug exposure risk and economic burden<sup>11</sup>.

An observational prospective study compared the clinical efficacy of ADA14 maintenance administration with ADA 28 in psoriasis patients. Clinical efficacy was evaluated by the proportion of patients who achieved PASI 75 (Psoriasis Area and Severity Index) at weeks 36, 48 and 60. After week 24, 10 of 17 patients treated previously with ADA 14 started with ADA28 while 7 continued with ADA14. At week 24, all the patients except for one in each group achieved PASI 75 and continued maintaining PASI 75 at week 60. Regarding two patients who did not achieve PASI 75 at week 24, one ADA14 treated patient experienced a gradual increase in therapeutic response while one ADA28 treated patients showed exacerbation after week 24. The study concluded that ADA28 seems to be a reasonable treatment option for patients who responded well to initial standard ADA treatment for 24 weeks<sup>12</sup>.

A descriptive cross-sectional study which included 153 patients (82 RA; 29 AS; 20 PA; 22 miscellaneous) analyzed the frequency and characteristics of patients treated with low doses of biologics who achieved adequate control of the disease, comparing them with

**Figure 2**  
**ADA associated cost savings per indication over the course of the study period (January 2012 - July 2014)**



those receiving standard doses. Mean time disease duration was  $14,9 \pm 7,7$  years. At the time of analysis, 70 patients (45,7%) were receiving low doses of biological therapy. Mean time dosage reduction was  $17,4 \pm 17,5$  months. The most common biological agents used in low dose were: Adalimumab, Etanercept and Tocilizumab in 57.6%, 54.9%, and 40% respectively, in patients with a reduced dose of biological therapy. The most employed reduced dose for ADA was ADA21 (78,9%) followed by ADA28 (21,1%). The study showed that patients at low dose of biological therapy compared with standard dose had similar mean disease duration, but received significantly less DMARDs, glucocorticoids and NSAIDs, and similar biological agent duration. It also concluded that 45,7% of the chronic arthritis patients received low dose of biological therapy, after achieving remission or low activity at standard doses, maintaining a good control of the disease<sup>13</sup>.

A cross-sectional study of 99 patients with chronic inflammatory arthritis treated with subcutaneous anti-TNF drugs showed that 23,2% of patients had dose optimization with 36% of ADA patients receiving an optimized dose. The most commonly dosing regimen

used were ADA21 (34,8%) and Etanercept 50 mg/ 10 days (34,8%). ADA 30 was used in 4,3% of patients. The study concluded that there was a higher incidence of optimized doses for ADA and Golimumab compared with those described in recent published studies<sup>14</sup>.

Considering the fact of the potential ADA cost-effectiveness, our study showed that the optimization in the ADA dose resulted in considerable cost savings. For a patient treated with ADA14, the weekly cost is € 247, whereas the weekly cost of ADA21 and ADA28 are € 164 and € 115 respectively. Thus, the total cost of ADA may be halved in selected patients. The total cost of the reduced-dose regimen during the study period was € 247,477, taking into account drug costs only. If the patients had been treated with ADA14, the total cost of therapy would have been € 400,351. Thus, implementation of the reduced-dose regimen saved € 152,875 from January 1, 2012 to July 1, 2014. Therefore, the cost reduction achieved with ADA21/28 could lead to savings in the hospital budget that would allow us to treat 9 additional patients with RA, PA or AS using ADA14 for 1 year, without increasing the total cost for biotreated patients. These cost savings have been reported in other studies published in literature<sup>11</sup>.

Our study is limited because it is a retrospective observation without a control group of patients who adhered to the standard dosing schedule and the study sample is small. The inherent limitation of our sample size could be reduced by supporting data from similar studies in larger institutions. Furthermore, only direct drug cost were accounted; for a complete vision indirect cost should be taken into account. Our results showed the advantages of ADA21/28 from a cost perspective. This regimen is expected to produce significant savings if used in patients with slow worsening of structural damage who maintain clinical remission of rheumatoid arthritis for at least 1 year using ADA14. This low dosage is probably not suitable for all patients, especially when the objective of therapy is to prevent structural damage. Thus, it still remains to be defined which patients could have received ADA21/28 instead of ADA14.

## Conclusion

Optimizing the ADA dosage could make treatment more cost-effective and allow physicians to treat more patients on a fixed budget. At a time when the cost of therapy is an unavoidable component in health care treatment decisions, ADA 21 and ADA 28 could be a cost-effective option for selected patients with RA, PA and AS.

**Conflicts of Interest:** The authors have no affiliations with or financial interest in any company or organization that could conflict with the views expressed in this manuscript.  
ener conflictos de intereses.

## Bibliography

1. Abbvie Inc. Humira: summary of product characteristics.
2. Burmester GR, Mease P, Dijkmans BA, Gordon K, Lovell D, Panaccione R, et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 2009;68(12):1863-9.
3. Schmeling H, Minden K, Foeldvari I, Ganser G, Hospach T, Horneff G. Efficacy and safety of Adalimumab as first and second used biologic agent in juvenile idiopathic arthritis - the German Biologics JIA Registry (BiKeR). *Arthritis Rheumatol*. 2014.
4. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheumatol* 2010;62:22-32.
5. den Broeder AA, van Herwaarden N, van der Maas A, van den Hoogen FH, Bijlsma JW, van Vollenhoven RF, et al. Dose Reduction strategy of subcutaneous TNF inhibitors in rheumatoid arthritis: design of a pragmatic randomised non inferiority trial, the DRESS study. *BMC Musculoskelet Disord* 2013;14:299.

6. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
7. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.
8. Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Valesini G, Hensor EM, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis* 2010;69:976-86.
9. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of Ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896-904.
10. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, van der Heijde D, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis* 2012;71:4-12.
11. Cantini F1, Niccoli L, Cassarà E, Kaloudi O, Nannini C. Sustained maintenance of clinical remission after adalimumab dose reduction in patients with early psoriatic arthritis: a long-term follow-up study. *Biologics* 2012;6:201-6.
12. Taniguchi T1, Noda S, Takahashi N, Yoshimura H, Mizuno K, Adachi M. An observational, prospective study of monthly adalimumab therapy for disease maintenance in psoriasis patients: a possible new therapeutic option for good responders to the initial induction treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013 Nov;27(11):1444-7.
13. Inciarte-Mundo J, Hernández MV, Rosario V, Ruiz-Esquide V, Cabrera-Villalba S, Ramírez J, et al. Reduction of Biological Agent Dose in Rheumatic Diseases: Descriptive Analysis of 153 Patients in Clinical Practice Conditions. *Reumatol Clin*. 2014;10(1):10-16
14. Sangrador Pèlluz C, Soler Company E, Fernandez Matilla M, Fernandez-Llanio Cornella N, Maiques Llacer FJ, Castellano Cuesta JA. Optimización de la terapia biológica en patologías reumáticas: grado de adecuación a las recomendaciones actuales. *Rev O.F.I.L.* 2014,24;1:10-16.



# 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](http://www.abbvie.es)**

PERSONAS. PASIÓN.  
POSIBILIDADES.



# Incidencia y manejo de la toxicidad hematológica de telaprevir y boceprevir en las primeras 24 semanas de tratamiento

Rev. O.F.I.L. 2014, 24;4:213-222

Fecha de recepción: 17/06/2014 - Fecha de aceptación: 17/10/2014

GÓMEZ-ÁLVAREZ S<sup>1</sup>, VENTURA-CERDÁ JM<sup>2</sup>, GUGLIERI-LÓPEZ B<sup>3</sup>, RUIZ-MILLO O<sup>4</sup>, LÓPEZ-MONTENEGRO SORIA MA<sup>5</sup>, CLIMENTE-MARTÍ M<sup>6</sup>

1 Licenciada en Farmacia. Residente. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia. España

2 Doctor en Farmacia. Facultativo Especialista de Departamento. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia. España

3 Graduada en Farmacia. Residente. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia. España

4 Licenciada en Farmacia. Facultativa Especialista de Departamento. Hospital Recoletas. Cuenca. España

5 Doctora en Farmacia. Facultativo Especialista de Departamento. Hospital Lluís Alcanyis. Xàtiva (Valencia). España

6. Doctora en Farmacia. Jefa de Servicio. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia. España

## Resumen

**Objetivo:** Analizar las reacciones adversas hematológicas que aparecen en pacientes con hepatitis C crónica tratados con telaprevir o boceprevir combinado con interferón pegilado y ribavirina, y su manejo durante las 24 primeras semanas de tratamiento.

**Material y métodos:** Estudio observacional retrospectivo de una cohorte de pacientes con infección crónica por VHC genotipo 1. Se realizó un seguimiento de 24 semanas desde el inicio de la triple terapia, registrándose la incidencia de las reacciones adversas hematológicas (anemia, trombocitopenia y neutropenia) y el momento de aparición, el manejo de estas (reducción dosis ribavirina o PegIFN, transfusiones de concentrados de hematíes y/o plaquetas, uso de eritropoyetina, filgrastim o eltrombopag) y las suspensiones de tratamiento.

**Resultados:** Se incluyeron 53 pacientes, 36 de ellos tratados con telaprevir y 17 con boceprevir. El 67% y 71% de los pacientes tratados con telaprevir y boceprevir respectivamente alcanzó CV indetectable en la semana 12, reduciéndose al 50% para telaprevir y manteniéndose en el caso de boceprevir en la semana 24. El 98% de los pacientes sufrieron alteraciones hematológicas, apareciendo en la mayoría de los casos durante las 4 primeras semanas de tratamiento. La anemia fue la más frecuente (81%), apareciendo en grados III y IV entre las semanas 8 y 16. Se produjo una reducción de dosis de ribavirina significativamente mayor en los tratados con boceprevir (82%) que telaprevir (50%), y el 55% requirió administración de EPO. La incidencia global de trombocitopenia y neutropenia fue del 40% y 75% respectivamente.

**Conclusión:** La toxicidad hematológica presenta una elevada incidencia, requiriendo numerosas medidas correctoras para mantener el tratamiento.

**Palabras clave:** Telaprevir, boceprevir, hepatitis C crónica, reacciones adversas, seguridad hematológica, manejo farmacoterapéutico, farmacoterapia.

Correspondencia:

Sandra Gómez-Álvarez

Hospital Universitario Doctor Peset

c/ Julián Peña, 8 - puerta 1

46018 Valencia

Correo electrónico: gomal.sandra@gmail.com

# Incidence and management of haematological toxicity of telaprevir and boceprevir in the first 24 weeks of treatment

## Summary

**Objective:** To study the hematologic adverse reactions that appear in patients with hepatitis C treated with telaprevir or boceprevir combined with PegIFN and ribavirine, and their management in the first 24 weeks of treatment.

**Method:** Retrospective observational study of a cohort of patients infected by HCV genotype 1. Patients with triple therapy were monitored during 24 weeks. The incidence of hematologic adverse reactions (anemia, neutropenia and thrombocytopenia) and the moments when they appear, management (reduction of dosage of ribavirine or PegIFN, use of erythropoietin, filgrastim or trombopag) and discontinuation of the treatment were registered.

**Results:** 53 patients were included, 36 treated with telaprevir and 17 with boceprevir. In the 12th week, 67% and 71% of patients obtained undetectable CV with telaprevir and boceprevir respectively, but in the 24th week this result was reduced to 50% in those treated with telaprevir, remaining for boceprevir. Haematological reactions appeared in 98% of the patients during the first 4 weeks of treatment. 81% had anemia and serious anemia appeared between weeks 8 and 16. Reduction of ribavirine dose was more frequent in boceprevir patients (82%) than telaprevir (50%), and EPO was administered in 55% of the patients. The global incidence of thrombocytopenia and neutropenia was 40% and 75% respectively.

**Conclusions:** High incidence of haematological toxicity needs numerous corrective actions to maintain the treatment avoiding withdrawal when success is reached.

**Key Words:** Telaprevir, boceprevir, hepatitis C chronic, adverse drug events, medication therapy management, drug therapy, haematological safety.

## Introducción

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) presenta una prevalencia cercana al 2,2% de la población y afecta a 185 millones de personas en el mundo<sup>1-3</sup>, pudiendo progresar a cirrosis y carcinoma hepatocelular<sup>4-5</sup>. El VHC es un virus RNA del que se conocen al menos 6 genotipos diferentes. El genotipo 1, más común en Europa Occidental, se asocia con una menor tasa de respuesta al tratamiento convencional, cuya base es la combinación de interferón pegilado subcutáneo (pegIFN) y ribavirina oral (RBV), mostrando ser efectivo, en términos de lograr una respuesta viral sostenida (RVS), en menos del 50% de los pacientes con infección crónica por el VHC genotipo 1<sup>6-8</sup>, presentando tasas de respuesta menores en pacientes con enfermedad avanzada y genotipos de interleucina B28 (ILB28) CT ó TT<sup>9-10</sup>.

En la actualidad, se dispone de dos fármacos antivirales directos inhibidores de la proteasa 3/4A indicados para el tratamiento del genotipo 1 del VHC; telaprevir (TVR) y boceprevir (BOC). Ambos se emplean en combinación con pegIFN y RBV e incrementan de forma significativa la tasa de RVS y permiten obtener RVS en el 75% de los pacientes no tratados previamente (*naïve*) y cercana al 50% en pacientes que no hayan presentado respuesta al tratamiento previo<sup>11-14</sup>.

El tratamiento con pegIFN y RBV está condicionado por la aparición de numerosos efectos adversos en prácticamente la totalidad de los pacientes<sup>15</sup>. Entre los efectos adversos más comunes se encuentran la fatiga, síntomas pseudogripales, depresión, decaimiento y alteraciones del estado del ánimo, alteraciones dermatológicas (picor, erupción, sequedad de piel, alopecia), anemia, neutropenia, trombocitopenia, y disgeusia<sup>16</sup>. La tolerancia puede

determinar la reducción de dosis de pegIFN y/o RBV, la interrupción temporal o definitiva del tratamiento, o incluso el abandono voluntario por parte del paciente. Con la incorporación de los inhibidores de la proteasa se ve aumentada la incidencia y gravedad de estas reacciones adversas (RA), particularmente hematológicas (anemia, neutropenia y trombocitopenia) y dermatológicas, síntomas anorrectales (prurito anal, ardor rectal y fisura anal), fatiga, náuseas, cefalea y disgeusia<sup>11-14,17-19</sup>. Algunos trabajos observacionales en el entorno de la práctica clínica ponen de manifiesto un aumento de la incidencia de las RA hematológicas de grados III y IV respecto a las referidas en los ensayos clínicos (EC), afectando a entre un 16% y 30% de los pacientes entre las doce y las veinticuatro primeras semanas de tratamiento<sup>20-22</sup>.

El objetivo del presente trabajo es analizar las reacciones adversas hematológicas que aparecen en pacientes con hepatitis C crónica tratados con telaprevir o boceprevir combinado con pegIFN y ribavirina, y su manejo durante las primeras 24 semanas de tratamiento.

## Material y métodos

Estudio observacional retrospectivo en una cohorte de pacientes diagnosticados de hepatitis C crónica. Se incluyeron pacientes adultos de ambos géneros, con infección crónica por el VHC genotipo 1 (1a ó 1b). Monoinfectados por el VHC y coinfectados por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tanto no tratados previamente (*naïve*) como pacientes previamente tratados sin éxito, clasificados como recidivantes (aquellos que obtuvieron respuestas virológicas a lo largo del tratamiento pero no lograron la RVS 24 semanas después de finalizar el tratamiento), con respuesta parcial (aunque disminuyeron significativamente la carga viral (CV) durante el tratamiento previo, no lograron hacerla indetectable) o respondedores nulos al tratamiento previo (pacientes cuyo descenso de la CV en las 12 primeras semanas no fue superior a 2 veces el logaritmo del valor basal). Todos presentaban una hepatopatía compensada (Child-Pugh A) y hemoglobina basal mayor de 12 g/dL en hombres y de 11 g/dL en mujeres.

Los pacientes recibieron TVR (750 mg/8h) o BOC (800 mg/8h) combinado con interfe-

rón pegilado (PegIFN- $\alpha$ 2a (180 mcg/semana) ó PegIFN- $\alpha$ 2b (1,5 mcg/kg/semana)) y RBV (800-1200 mg/24h, dosificado según peso del paciente). Para el TVR, el esquema de tratamiento definido se inició con 12 semanas de triple terapia (TVR+PegIFN+RBV) seguidas de 36 semanas de doble terapia (PegIFN+RBV), pudiendo incorporar una fase previa de *lead-in* (4 semanas previas con doble terapia PegIFN+RBV) en los casos de pacientes pretratados no respondedores y/o cirróticos. Para el BOC, el esquema de tratamiento requirió en todos los casos una fase de *lead-in* (4 semanas de doble terapia con PegIFN+RBV) seguida de 32 semanas de triple terapia (BOC+PegIFN+RBV) y 12 semanas de doble terapia (PegIFN+RBV) en el caso de pacientes *naïve* no cirróticos o pacientes recidivantes. En los respondedores parciales o no respondedores, el esquema de tratamiento con BOC incluye la fase de *lead-in*, seguida de 44 semanas de triple terapia (BOC+PegIFN+RBV).

Se incluyeron exclusivamente pacientes que desde el inicio de la triple terapia pudieran permitir un seguimiento de, al menos, 24 semanas en caso de no retirar el tratamiento.

Para la evaluación de la toxicidad se incluyó la hemoglobina, neutrófilos y plaquetas circulantes en sangre periférica tanto en situación basal, como en las semanas s4, s8, s12, s16, s20 y s24 desde el inicio de la triple terapia (se corresponden respectivamente con la s8, s12, s16, s20, s24, s28 desde el inicio del tratamiento en el caso del BOC o TVR con fase de *lead-in*). En ausencia de datos analíticos en las semanas establecidas, se consideraron válidas las determinaciones realizadas en el periodo comprendido entre la semana previa y la posterior a la semana considerada. En caso de existir más de una determinación, se consideró válida aquella cuya fecha de obtención fuera más cercana a la semana de referencia. Se calculó para cada paciente la magnitud del cambio de cada una de las variables respecto del valor basal en las diferentes semanas de medición. A partir de los valores obtenidos, se categorizó la toxicidad hematológica de acuerdo con los grados de toxicidad establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y se obtuvo la incidencia global y de grados III y IV de anemia, trombocitopenia y neutropenia.

En cuanto al manejo de los efectos adversos hematológicos, se recogieron las reducciones de dosis de RBV y/o PegIFN, la utilización de eritropoyetina (EPO), las transfusiones de concentrados de hematíes y/o plaquetas efectuadas, el uso de factores estimulantes del crecimiento de granulocitos (filgrastim) y el uso de eltrombopag.

Se registraron todos los pacientes que suspendieron el tratamiento durante las primeras 24 semanas de seguimiento por cualquier motivo; fracaso terapéutico (de acuerdo con los criterios de parada reflejados en las respectivas fichas técnicas de TVR y BOC)<sup>23-24</sup>, toxicidad o pérdida de seguimiento (voluntaria o no, falta de adherencia, etc).

Como variables secundarias se recogieron en situación basal, datos sociodemográficos (edad, peso, sexo), diagnósticos (tipo de paciente (*naïve* o pretratado), genotipo del VHC, genotipo de la IL28B, grado de fibrosis basal determinado mediante biopsia, elasticidad hepática basal estimada mediante fibroscan), terapéuticos (fármacos y tipo de interferón utilizado), clínicos (CV, Aspartato-aminotransferasa (AST), alanina-aminotransferasa (ALT) y gamma-glutamil-transpeptidasa (GGT)) y hematológicos (hemoglobina (Hb), neutrófilos y plaquetas séricas). La CV, AST, ALT y GGT también fueron registradas en las semanas 12 y 24 desde el inicio de tratamiento. Se consideró CV indetectable cuando fue inferior a 15 copias ARNVHC/ml. En caso de no disponer de CV, se consideró indetectable cuando en las determinaciones previas y posteriores a la semana de medida la CV fuera <15 copias/ml. Los límites de normalidad considerados para las enzimas hepáticas fueron: AST<34 UI/L, ALT<55 UI/L, GGT<64 UI/L.

**Análisis estadístico:** Las variables continuas se presentan con sus respectivas medidas de tendencia central y dispersión, las categóricas como frecuencias. Se realizó un análisis comparativo entre ambos inhibidores de proteasa empleando el T-test para las variables continuas y el test de Chi-cuadrado para las variables categóricas. Se aplicó un valor  $\alpha=5\%$  ( $p<0,05$ ) para contrastar posibles diferencias entre variables. El estudio de la evolución de las variables continuas en las distintas semanas de evaluación se efectuó mediante un análisis de la varianza (ANOVA), con el posterior contraste de hipóte-

sis mediante el test de Bonferroni. Para analizar la posible asociación entre la aparición de toxicidad hematológica (anemia, neutropenia y trombocitopenia) y otras variables (coinfección VIH-VHC, tipo de paciente, grado de fibrosis basal, tipo de inhibidor de proteasa y presencia de toxicidad hematológica previa al inicio del tratamiento) se realizó una regresión múltiple logística binaria.

## Resultados

Se incluyeron 53 pacientes (60% hombres), con una edad media de  $51\pm 10$  años y un peso basal de  $73\pm 7$  kg. 36 (68%) pacientes iniciaron tratamiento con telaprevir y 17 (32%) con boceprevir. Las características demográficas y analíticas basales de ambos grupos de pacientes se presentan en la tabla 1.

El 67% y el 71% de los pacientes tratados con telaprevir y boceprevir respectivamente alcanzaron una CV indetectable en la semana 12 desde el inicio de la triple terapia. Cinco pacientes suspendieron la triple terapia con telaprevir antes de la semana 12: dos por falta de respuesta, dos por pérdida de seguimiento y uno por toxicidad dermatológica. De los 31 pacientes restantes, 6 interrumpieron anticipadamente el TVR por toxicidad (4 por toxicidad dermatológica, 1 por anemia y 1 por trombocitopenia) y 2 por abandono, manteniendo la doble terapia. Con respecto a los pacientes tratados con boceprevir, tan solo dos pacientes suspendieron el tratamiento en la semana 12 por falta de respuesta.

En la semana 24, 18 pacientes (50%) de los tratados con telaprevir alcanzaron CV indetectable. 26 de los 31 pacientes que habían alcanzado la semana 12 finalizaron las 24 primeras semanas de tratamiento (tres pacientes sin respuesta y dos por toxicidad hematológica (anemia) finalizaron el tratamiento entre la semana 12 y 24). Por el contrario, todos los pacientes tratados con BOC que alcanzaron la semana 12 con CV indetectable mantuvieron su situación en la semana 24 y no se produjo ninguna suspensión de tratamiento adicional durante este periodo. Se observó una disminución no significativa de los valores de enzimas hepáticas respecto del valor basal. En la semana 12, un 80%, 87% y 67% de los pacientes presentaron valores normalizados de AST, ALT y GGT respectiva-

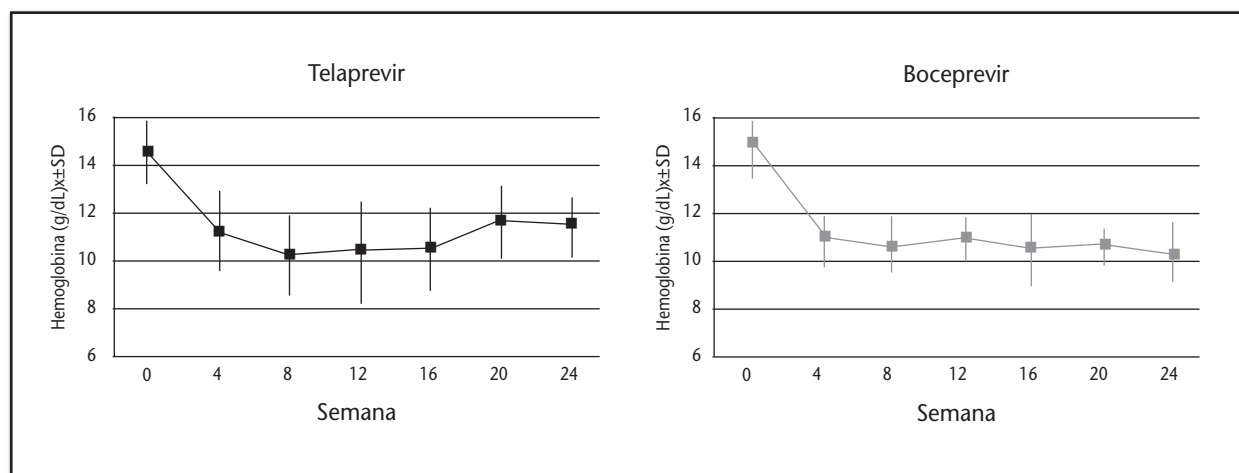
mente. Esta misma tendencia se mantuvo en la semana 24 (75% AST, 90% ALT, 60% GGT). No se observaron diferencias entre los pacientes tratados con telaprevir y boceprevir.

En el 98% (52) de los pacientes apareció alguna alteración hematológica. No se observaron diferencias en la incidencia de toxicidad hematológica entre los pacientes tratados con telaprevir y boceprevir. 43 (81%) pacientes sufrieron anemia, 21 (40%) trombocitopenia y 40 (75%) neutropenia de cualquier grado durante el periodo considerado. Se observó una reducción significativa en el valor basal de hemoglobina en las primeras cuatro semanas de tratamiento en ambos grupos. En las semanas sucesivas la hemoglobina no se modificó significativamente (Figura 1). El 94% (34) de los pacientes tratados con boceprevir y el 75% (13) de los pacientes tratados con telaprevir presentaron anemia de cualquier grado durante las 24 semanas de seguimiento. La anemia grado III-IV apareció entre las semanas 8 y 16 desde el inicio del tratamiento, (13,9% en TVR vs. 5,9% en BOC,  $p=0,198$ ). La figura 2 muestra la distribución de la anemia por grados en cada grupo. En cuanto al manejo de la anemia, redujeron las dosis de ribavirina el 82% (14) de los pacientes tratados con boceprevir, significativamente mayor que en los pacientes tratados con telaprevir donde se redujo la dosis en el 50% (16) de los casos ( $p=0,025$ ). El 43% (6) y 25% (4) de los pacientes que habían reducido la dosis de ribavirina durante el tratamiento con boceprevir y telaprevir respectivamente debido a la aparición de anemia no precisaron de ninguna medida más para su control. 29 (55%) pacientes requirieron EPO y 6 (37%) pacientes transfusión de sangre.

**Tabla 1**  
**Características demográficas y analíticas basales**

Variables	Telaprevir	Boceprevir	P
Número pacientes (n)	36	17	
Peso (Kg±SD)	71±14	80±25	0,32
Edad (Años±SD)	5±10	53±8	0,23
Sexo			
Mujeres	14 (39%)	7 (41%)	0,87
Coinfección			
Si	12 (33%)	1(6%)	<b>0,03</b>
Genotipo			
1a	12 (33%)	4 (24%)	0,46
1b	16 (45%)	9 (53%)	
No especificado	8 (22%)	4 (23%)	
Tipo de paciente			
<i>Naïve</i>	6 (17%)	3 (18%)	0,97
Recidivante	13 (36%)	7 (41%)	
R. parcial	9 (25%)	4 (23%)	
R. nulo	6 (17%)	3 (18%)	
No especificado	2 (6%)		
L28B			
CC	6 (17%)	3 (17%)	0,29
CT	12 (33%)	3 (17%)	
TT	6 (17%)	0 (0%)	
No especificado	12 (33%)	11 (65%)	
Fibroscan			
>9,4 (%)	22/25 (88%)	7/9 (78%)	0,46
Grado de fibrosis (Kpa)			
F1	1 (3%)	1 (6%)	0,40
F2	6 (17%)	0 (0%)	
F3	7 (19%)	5 (29%)	
F4	6 (17%)	3 (18%)	
No especificado	16 (44%)	8 (47%)	
Interferón Pegilado			
Alfa-2a	29 (81%)	13 (76%)	0,73
Alfa-2b	7 (19%)	4 (24%)	
Carga viral (UI/L)			
% <100.000UI/ml	2 (6%)	1 (6%)	0,98
AST (UI/L)			
% <34UI/L	10 (29%)	4 (24%)	0,70
ALT (UI/L)			
% <55UI/L	22 (63%)	6 (35%)	0,06
GGT (UI/L)			
% <66UI/L	10 (29%)	9 (53%)	0,09

**Figura 1**  
**Variación de la hemoglobina media (g/dL) en las primeras 24 semanas**



Respecto al análisis de los valores de plaquetas, las figuras 3 y 4 presentan los resultados obtenidos. El 45% y el 59% de los pacientes presentaban algún grado de trombocitopenia previo al inicio de la triple terapia con telaprevir y boceprevir respectivamente. La incidencia global de trombocitopenia fue mayor en los pacientes tratados con telaprevir (36%) que en los tratados con boceprevir (29%). Sin embargo, la incidencia de trombocitopenia de grados III y IV fue similar en ambos inhibidores de proteasa (28% con telaprevir y 24% con boceprevir). En el 22% de los pacientes tratados con TVR y en el 18% de los tratados con BOC se redujo la dosis de interferón, no observándose diferencias entre ambos grupos. Ningún paciente recibió transfusión de concentrado de plaquetas y dos pacientes tratados con TVR recibieron eltrombopag durante el periodo de seguimiento, uno de los cuales lo había iniciado previamente.

Se observó una disminución de los neutrófilos durante las cuatro primeras semanas de tratamiento en ambos fármacos (Figura 5). La incidencia global de neutropenia fue del 76% en BOC y 72% en TVR. Ningún paciente presentó neutropenia de grado IV, sin embargo el 25% de los tratados con telaprevir y el 59% con boceprevir sufrieron neutropenia grado III en algún momento a lo largo de las 24 semanas estudiadas. Sólo un paciente tratado con telaprevir requirió la administración de filgrastim.

Ninguna de las variables estudiadas en la regresión múltiple mostró asociación significativa con respecto a la aparición de anemia, neutropenia y/o trombocitopenia.

## Discusión

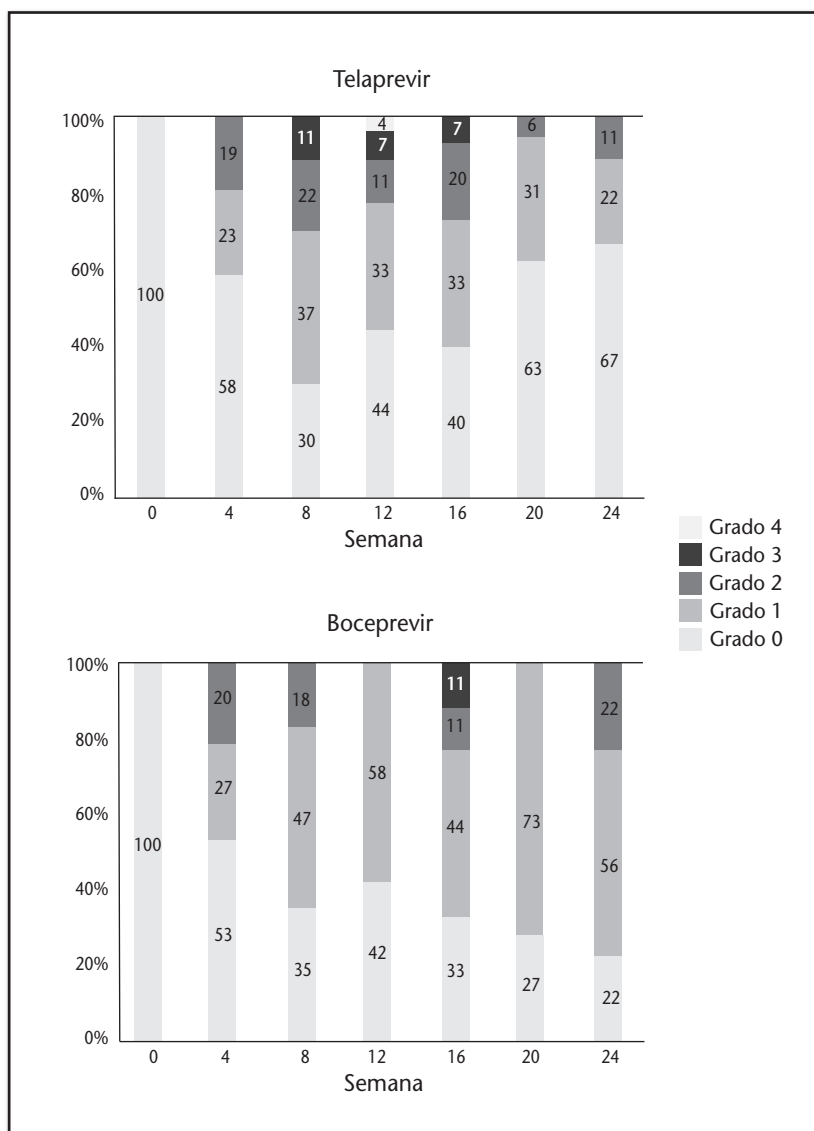
La triple terapia combinada de interferón pegilado y ribavirina con telaprevir o boceprevir se asocia con un incremento en la incidencia de efectos adversos al tratamiento en comparación con el tratamiento convencional, siendo de especial relevancia las reacciones dermatológicas y hematológicas. Por la imposibilidad de efectuar un seguimiento completo de 48-72 semanas el presente trabajo se ha centrado en la toxicidad hematológica hasta la semana 24 de tratamiento. Según los resultados obtenidos, se observa que la toxicidad hematológica de cualquier grado aparece durante las primeras cuatro semanas de tratamiento con triple terapia.

Es significativa la elevada incidencia de anemia en ambos fármacos, que oscila entre 75-94% de los pacientes, superior a los datos recogidos en los ensayos clínicos<sup>11-14</sup>. En lo que respecta a la gravedad de la anemia, la aparición de anemia en grados III-IV fue muy superior en esta cohorte respecto de la observada en los ensayos (<3% con telaprevir<sup>13-14</sup>, <7% con boceprevir)<sup>11-12</sup>. Estos datos son concordantes con el manejo de dicha anemia, ya que el 16,7% de los pacientes tratados con tela-

previr requirió alguna transfusión de concentrados de hematíes frente al 4% referido en los ensayos clínicos<sup>13-14</sup>. Igualmente, fueron muy frecuentes las reducciones de dosis de ribavirina y la utilización de eritropoyetina para el control de la anemia. Este manejo ha permitido el mantenimiento de los tratamientos, dado que tras la reducción inicial de hemoglobina, los valores medios se muestran asintóticos hasta la semana 24.

Una respuesta muy similar se observa en la evolución de las plaquetas circulantes, con un descenso brusco en las primeras cuatro semanas y un mantenimiento en las posteriores. En el caso de telaprevir, cabría esperar una recuperación una vez finalizada la fase inicial de triple terapia y aunque se observa una tendencia al incremento de los valores medios de plaquetas estos no alcanzan los valores basales. La incidencia de trombocitopenia global y de grado III y IV (plaquetas <50.000/mcL) en los pacientes tratados con telaprevir y boceprevir es similar a la obtenida en otros estudios observacionales<sup>20-22</sup> y superior a la referida en los ensayos clínicos<sup>11-14</sup>. Este comportamiento puede explicarse por el hecho de que entre el 45% y el 59% de los pacientes tratados con telaprevir y boceprevir respectivamente presentó algún grado de trombocitopenia antes de iniciar la triple terapia, mientras que en los ensayos clínicos los pacientes debían tener un valor basal de plaquetas superior a 90.000/mcL para poder ser incluidos. En el caso de telaprevir que sólo requirieron *lead-in* 3 de los 36 pacientes tratados, la trombocitopenia basal es menos probable que se relacione con el tratamiento de PegIFN y

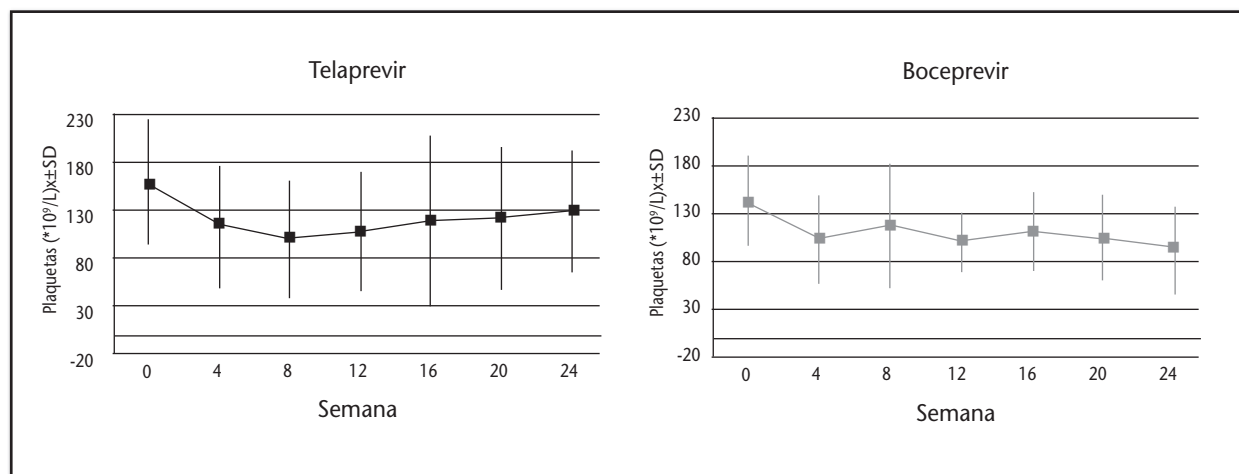
**Figura 2**  
**Distribución grado de anemia a lo largo de las 24 semanas de seguimiento**



ribavirina, pudiendo ser explicada por la propia hepatopatía. Dado que los pacientes tratados con boceprevir requirieron *lead-in* en todos los casos, el porcentaje superior de pacientes con algún grado de trombocitopenia al iniciar la triple terapia puede explicarse además de por la propia hepatopatía, por el efecto del PegIFN y la ribavirina durante de fase de *lean-in*. Las reducciones en la dosis de interferón pegilado fueron ligeramente superiores en el grupo de los tratados con telaprevir dato que responde a la mayor incidencia de trombocitopenia de este grupo.



**Figura 3**  
**Variación de las plaquetas en sangre ( $\cdot 10^9/L$ )  $\pm$  SD a las diferentes semanas**



La incidencia de retiradas prematuras de tratamiento por fracaso terapéutico siguiendo los criterios establecidos en las respectivas fichas técnicas muestran una tasa acumulada del 11% para ambos inhibidores de proteasa, similar al 9% y 10% presentado en otros estudios<sup>20-21</sup>. Estos datos de práctica clínica son ligeramente inferiores a los observados en los estudios clínicos, que muestran porcentajes entre el 8-11% en pacientes no tratados previamente y entre el 13-22% en pacientes pretratados<sup>11-14</sup>.

El 25% de los pacientes tratados con telaprevir suspendieron el tratamiento completo o el inhibidor de la proteasa por toxicidad. Respecto a boceprevir, ningún paciente suspendió el tratamiento debido a reacciones adversas. Esto permite concluir que en la práctica clínica, con la finalidad de alcanzar los objetivos virológicos, los pacientes sufren mayor toxicidad durante más tiempo, y en muchos de los casos, requieren medidas de soporte concretas para manejar la toxicidad y evitar la interrupción prematura del tratamiento.

La principal limitación de este trabajo se centra en el reducido número de sujetos estudiados y en el horizonte temporal de 24 semanas, que no permitió apreciar diferencias entre los pacientes tratados con boceprevir y telaprevir ni en la respuesta ni en la toxicidad. Otra limitación es la heterogeneidad de los sujetos, dado que se incluyeron pacientes mono-infectados y coinfectados por el VIH, no tratados previamente y pretratados, tanto re-

cidivantes, como respondedores parciales y no respondedores. Esta clasificación influye sobre la respuesta terapéutica y la toxicidad. Es necesario considerar que en la práctica habitual se incluyen pacientes con trombocitopenia y/o neutropenia previa al inicio de tratamiento, por lo que la incidencia de reacciones graves cabría esperar que fuera superior a la referida en los ensayos clínicos, como ocurre en la cohorte de pacientes estudiada.

En conclusión, la toxicidad hematológica asociada al tratamiento triple de la hepatitis C presenta una incidencia muy elevada y condiciona en muchos casos la continuación y, por tanto, el éxito del tratamiento. Aparece en las primeras 4 semanas desde la introducción del inhibidor de proteasa y se mantiene en las siguientes 24 semanas, para lo cual se requieren en numerosas ocasiones medidas de soporte y correctoras que permiten mantener el tratamiento y controlar la toxicidad.

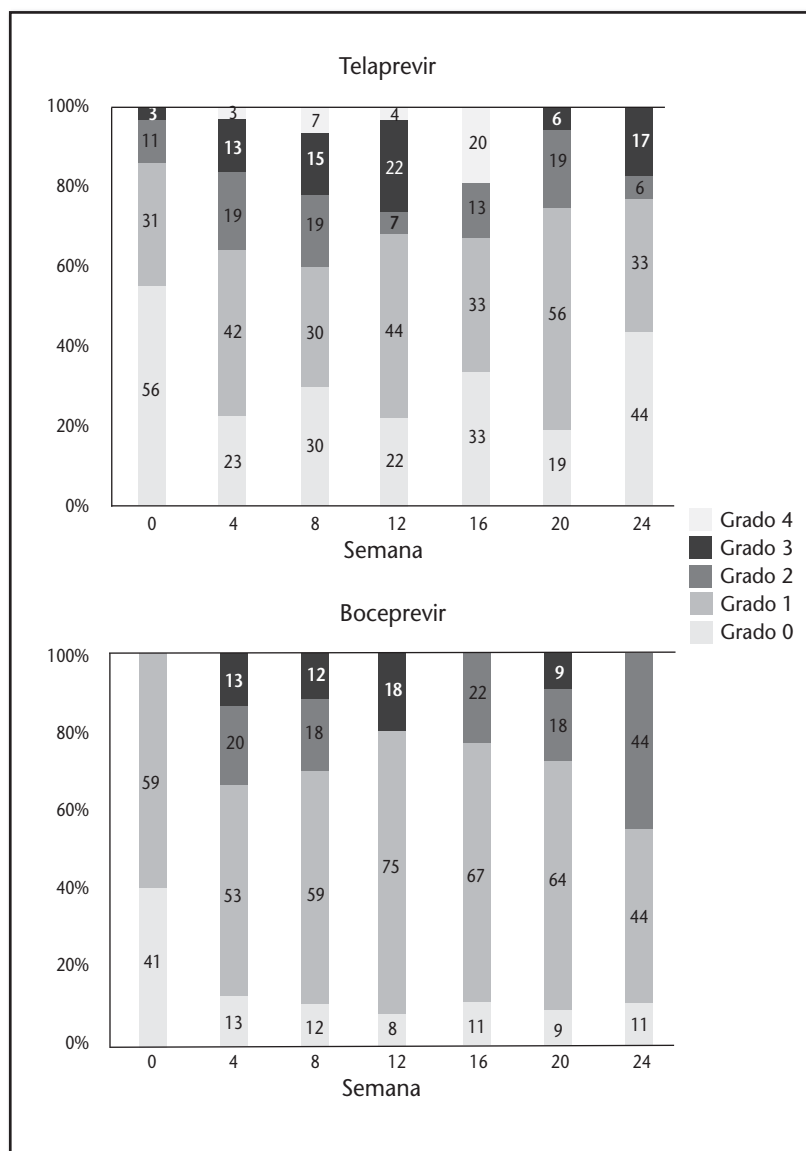
**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

### Bibliografía

1. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis C infection. *World J Gastroenterol.* 2007;13(17):2436-2441.
2. Bruguera M, Forn X. Hepatitis C en España. *Med Clin.* 2006;127:113-7.

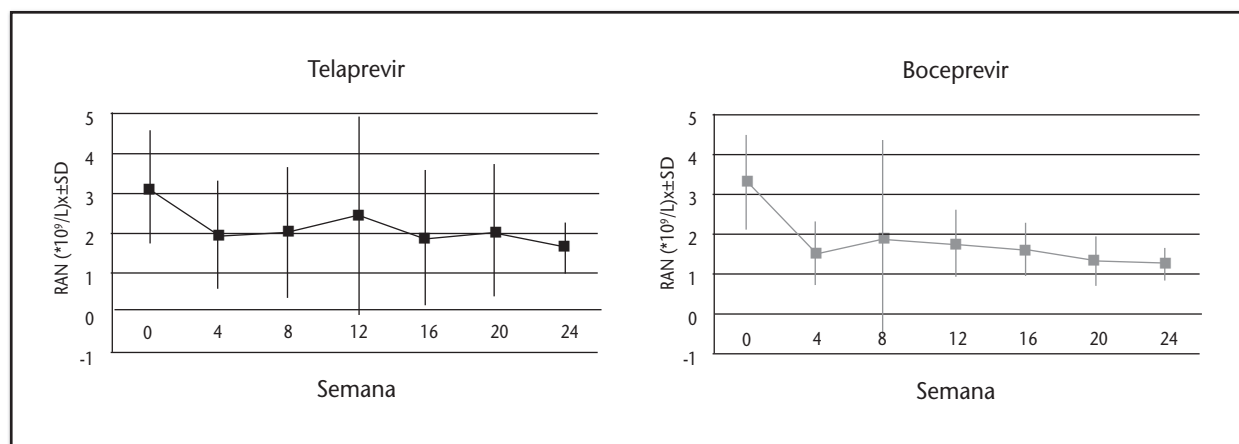
3. Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottill S. Treatment of hepatitis C: a systematic review. *JAMA* 2014;312(6):631-40.
4. Alberti A, Chemello L, Benvegna L. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 1999;31(1):17-24.
6. Fried MW, Schiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, GonÇales FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347 (13):975-82.
7. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140 (5):346-355.
8. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with inteferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358(9286):958-65.
9. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med*. 2007;147(10):677-84.
10. Domagalski K, Pawlowska M, Tretyn A, Halota W, Tyczyno M, Kozielowicz D, et al. Association of ILB28 polymorphisms with the response to peginterferon plus ribavirin combined therapy in polish patients infected with HCV genotype 1 and 4. *Hepat Mon*. 2013;13(11): e13678.

**Figura 4**  
**Distribución grado de trombocitopenia por semana**



11. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364 (13):1195-206.
12. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1207-17.
13. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko GM, Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated

**Figura 5**  
**Recuento absoluto de neutrófilos ( $\cdot 10^9/L$ )  $x \pm SD$  a las diferentes semanas**



- chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011;364:2405-16.
14. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med.* 2011;364:2417-28.
  15. Nogueira JB, Sena LC, Quintans Jde S, Almeida JR, França AV, Júnior LJ. Side effects of the therapy with peginterferon and ribavirin in chronic hepatitis: a small audit. *J Pharm Pract.* 2012;25(1):85-8.
  16. McHutchison JG, Lawitz EJ, Schiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, et al. Peginterferon alfa-2a or alfa-2b with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2009;361(6):580-93.
  17. Park C, Jiang S, Lawson KA. Efficacy and safety of telaprevir and boceprevir in patients with hepatitis C genotype 1: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2014;39(1):14-24.
  18. Sitole M, Silva M, Spooner L, Comee MK, Malloy M. Telaprevir versus boceprevir in chronic hepatitis C: a meta-analysis of data from phase II and III trials. *Clin Ther.* 2013;35(2):190-7.
  19. Yang D, Liang HJ, Li D, Wei X, Ma L, Jia Z. The efficacy and safety of telaprevir-based regimens for treating chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: a meta-analysis of randomized trials. *Intern Med.* 2013;52(6):653-60.
  20. Belpeiro PS, Hwang EW, Thomas IC, Mole LA, Cheung RC, Backus LI. Early virologic responses and hematologic safety of direct-acting antiviral therapies in veterans with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol and Hepatol.* 2013;11:1021-27.
  21. Sangrador Pelluz C, Maiques Llácer FJ, Soler Company E. Seguridad en la práctica clínica de la triple terapia con telaprevir en la hepatitis C crónica. *Farm Hosp.* 2013;37(6):489-93.
  22. López-Sepúlveda R, Fernández-López C, García Collado C, Jiménez Morales A, Valencia Soto C, Calleja Hernández A.Á. Seguridad boceprevir y telaprevir en la práctica clínica habitual. *Farm Hosp.* 2014;38(1):44-9
  23. Merck & Co. FDA Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting. Boceprevir Capsules (NDA 202-258). Briefing Document. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration; 29 March 2011. Accessed at [www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AntiviralDrugsAdvisoryCommittee/UCM252343.pdf](http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AntiviralDrugsAdvisoryCommittee/UCM252343.pdf) on 3 November 2011.
  24. Vertex Pharmaceuticals. Telaprevir 375-mg Film-Coated Tablet for the Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C. Antiviral Drugs Advisory Committee. Briefing Document (NDA 201-917). Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration; 28 April 2011. Accessed at [www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AntiviralDrugsAdvisoryCommittee/UCM252562.pdf](http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AntiviralDrugsAdvisoryCommittee/UCM252562.pdf) on 3 November 2011.

# Efectividad del tratamiento antiemético como terapia de soporte en pacientes con cáncer de mama en tratamiento quimioterápico

Rev. O.F.I.L. 2014, 24;4:223-234

Fecha de recepción: 24/05/2014 - Fecha de aceptación: 22/09/2014

DOMINGO-CHIVA E<sup>1</sup>, MORA-ALFARO MJ DE<sup>2</sup>, PASCUAL-MARTÍNEZ M<sup>1</sup>, GARRIGUES-SEBASTIÁ MR<sup>1</sup>,  
GARCÍA-GÓMEZ C<sup>1</sup>, GARCÍA-MARTÍNEZ EM<sup>1</sup>

1 Servicio de Farmacia Hospitalaria. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. España  
2 Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital General de Villarrobledo. (Albacete) España

## Resumen

**Objetivo:** Determinar el grado de adecuación a las guías de buena práctica clínica y la eficacia de los tratamientos antieméticos utilizados en pacientes con cáncer de mama en tratamiento quimioterápico.  
**Método:** Estudio descriptivo, transversal y observacional de un mes de duración. Se incluyeron a los pacientes con cáncer de mama que hubiesen recibido al menos un ciclo de quimioterapia anterior. Para determinar la adecuación del tratamiento se siguieron las recomendaciones de las guías ASCO, MASCC y NCCN.

**Resultados:** En el día 1 post-quimioterapia, el 34,4% de los tratamientos (N=32) no se adecuaron a las guías y en los días sucesivos este valor aumentó a un 46,9%. Un 50% de los pacientes obtuvieron respuesta completa al tratamiento antiemético.

**Conclusiones:** La falta de adecuación junto con los resultados obtenidos de ineficacia del tratamiento hace que precisemos de nuevas estrategias terapéuticas que permitan conseguir un mejor control del fenómeno de la emesis.

**Palabras clave:** Antieméticos, quimioterapia, náuseas, vómitos.

---

Correspondencia:  
Esther Domingo-Chiva  
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete  
(Servicio de Farmacia)  
c/ Hermanos Falcó, 37  
Albacete 02006  
Correo electrónico: estherdomingochiva@hotmail.com

# Effectiveness of antiemetic treatment as support therapy in breast cancer patients receiving chemotherapy

## Summary

**Objective:** Determine the degree of adaptation to the guides for good clinical practice and the effectiveness of antiemetic treatments used in breast cancer patients receiving chemotherapy.

**Method:** A descriptive, transversal and observational study of one month. The study included breast cancer patients who had received at least one previous chemotherapy cycle. To determine the adequacy of treatment followed the recommendations of the guidelines ASCO, MASCC and NCCN.

**Results:** On day 1 post-chemotherapy, 34.4% of treatments (N=32) were not adapted to the guidelines and on following days this increased to 46.9%. The complete response to antiemetic treatment was achieved in 50% of patients.

**Conclusions:** The lack of adequacy together with the results obtained of inefficiency of the treatment does that we require new therapeutic strategies that they should allow to obtain a better control of the phenomenon of the emesis.

**Key Words:** Antiemetics, chemotherapy, nausea, vomiting.

## Introducción

Las náuseas y vómitos asociados al tratamiento quimioterápico son dos de las manifestaciones más frecuentes que aparecen en los pacientes oncológicos<sup>1</sup> y que afectan de manera importante a la evolución de su enfermedad. Aparecen en aproximadamente un 70-80%<sup>1</sup> de los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia y se considera que se trata del efecto secundario que más afecta a la calidad de vida del paciente puesto que da lugar a complicaciones tanto físicas como psicosociales.

Las náuseas y vómitos se desencadenan como consecuencia de estímulos sobre el tronco cerebral, el sistema nervioso central o el aparato digestivo, donde se encuentran distintos receptores que pueden interactuar con algunos agentes antineoplásicos.

Existen distintos tipos de emesis inducida por quimioterapia: emesis aguda (EA), tardía, anticipatoria, refractaria y *breakthrough*.

Los factores que afectan a la incidencia y severidad de la emesis son de dos tipos: Factores dependientes del paciente y factores relacionados con el tratamiento.

Dentro de los factores relacionados con el paciente encontramos el sexo (las mujeres pre-

sentan mayor riesgo que los hombres)<sup>2,3</sup>, el mal control de las náuseas y vómitos durante ciclos previos de quimioterapia, la edad (pacientes jóvenes son más propensos a presentar emesis)<sup>2</sup>, el consumo de alcohol (el alcoholismo crónico disminuye el riesgo de emesis)<sup>4</sup>, la ansiedad o el estrés (que hacen que se presente un mayor riesgo de emesis)<sup>5-9</sup> y por último, antecedentes de cinetosis o de vómitos y náuseas durante el embarazo implican también un mayor riesgo de emesis<sup>1</sup>.

Dentro de los factores relacionados con el tratamiento encontramos el potencial emético intrínseco, la dosis y velocidad de administración, si se trata de pacientes ingresados o ambulantes y otros como el entorno o el ritmo circadiano.

Los fármacos antineoplásicos se clasifican según su potencial emetógeno, es decir, según el riesgo de inducir náuseas y/o vómitos en ausencia de un tratamiento antiemético profiláctico previo. En 1997, Hesketh *et al.*<sup>10</sup> agruparon estos fármacos en cinco niveles. Este esquema fue modificado en 2004 por Grunberg *et al.*<sup>11</sup> reduciéndose a cuatro niveles: Nivel 1 (riesgo mínimo o <10% de los pacientes experimentan EA); Nivel 2 (riesgo bajo o 10-30% de los pacientes experimentan EA), Nivel 3 (riesgo mo-

derado o 30-90% de los pacientes experimentan EA) y Nivel 4 (riesgo alto o <90% de los pacientes experimentan EA). Esta clasificación ha sido adoptada por la mayoría de guías publicadas donde se incluyen las recomendaciones para el control y prevención de la emesis.

En la mayoría de los casos, los pacientes reciben combinaciones de varios fármacos, por lo que el riesgo de sufrir náuseas y/o vómitos puede incrementarse según el número de fármacos que se combinen y la emetogenicidad de cada uno de ellos. Hesketh *et al.*<sup>10</sup> establecieron una serie de reglas para calcular el potencial emetógeno de las combinaciones de fármacos en quimioterapia, según las cuales, la mayoría de regímenes quimioterápicos con múltiples fármacos son moderada o altamente emetógenos.

El establecimiento de las directrices para la profilaxis y tratamiento de las náuseas y vómitos en el paciente oncológico se justifica en base a la elevada incidencia de este efecto adverso en esta población de pacientes, en base a la falta de consistencia en relación con la selección de los fármacos antieméticos que existe en la práctica clínica y en base al descubrimiento de la prevención de las náuseas y vómitos como la actitud farmacoterapéutica para optimizar los resultados clínicos y económicos en los pacientes<sup>12-16</sup>.

Por todo esto la prevención es fundamental, y la selección óptima del tratamiento antiemético es de gran importancia. En este sentido, cuando el tratamiento profiláctico de las náuseas y vómitos es efectivo, es posible evitar situaciones clínicas adversas, mejorar la calidad de vida de los pacientes y disminuir el coste involucrado en este proceso asistencial. Pero, aunque la introducción de los nuevos agentes antieméticos ha permitido dar un salto adelante significativo en la prevención de los vómitos, el control de las náuseas aún supone un auténtico reto. Sin lugar a dudas, se precisan nuevas estrategias terapéuticas para conseguir un control total del fenómeno de la emesis.

El objetivo principal de este estudio fue describir el tratamiento antiemético utilizado en los pacientes con cáncer de mama tratados con quimioterapia, determinar el grado de adecuación a las guías de buena práctica clínica para el manejo de este tipo de complicaciones y analizar la eficacia de dichos tratamientos.

Este estudio fue aprobado por la Comisión de Investigación y por el Comité Ético de Investigación Clínica del hospital.

## Material y métodos

Estudio descriptivo, transversal y observacional de un mes de duración. Se incluyeron los pacientes de Hospital de Día de Oncología en tratamiento quimioterápico afectados de cáncer de mama que hubiesen recibido al menos un ciclo de quimioterapia anterior. Se excluyeron a aquellos pacientes con cáncer de mama que iniciaban tratamiento quimioterápico por primera vez.

Tras la revisión en el Servicio de farmacia de los tratamientos quimioterápicos previstos y la selección de los pacientes que cumplían los criterios de inclusión, en Hospital de Día, con la ayuda del personal de enfermería, se explicó a los pacientes el objetivo y desarrollo del estudio y se les invitó a participar, previa entrega de la hoja de información al paciente y el consentimiento informado. A aquellos pacientes que accedieron a participar en el estudio se les entregó un cuestionario (Anexo I) para que en los días posteriores a recibir la quimioterapia anotasen las náuseas y vómitos sufridos en el ciclo de quimioterapia y tratamiento antiemético tomado (pautado y de rescate). En el siguiente ciclo de quimioterapia, se recogió en Hospital de Día el consentimiento informado firmado por los pacientes que decidieran participar en el estudio y el cuestionario completado por el paciente con los datos del ciclo anterior. Con dicho cuestionario las variables recogidas fueron:

- Náuseas y vómitos agudos (día 1 tras recibir la quimioterapia).
- Náuseas y vómitos tardíos (días 2, 3 y 4 tras recibir la quimioterapia).
- Náuseas y vómitos anticipatorios (dos días antes de recibir el siguiente ciclo de quimioterapia).
- Toma de tratamiento antiemético de rescate cuando a pesar de la toma de su medicación antiemética pautada ésta no era suficiente para controlar las náuseas y vómitos.
- Factores protectores o de riesgo que pueden influir en la predisposición de los pacientes a sufrir dichas náuseas o vómitos, tales como: náuseas y vómitos al viajar, en embarazo (si procede), mal control de náuseas y vómitos en ciclos anteriores

de quimioterapia, ingesta de alcohol y predisposición a sufrir episodios de ansiedad.

La variable principal medida fue la eficacia o respuesta completa al tratamiento, considerada ésta como ausencia de náuseas, episodios eméticos y necesidad de toma de medicación antiemética de rescate.

Con ayuda de los programas informáticos del Servicio de Farmacia se recogieron los datos referentes al paciente, además de otras variables como el tipo de cáncer, estadio, quimioterapia recibida con anterioridad, esquema de quimioterapia actual, número de ciclo, profilaxis antiemética prescrita y radioterapia concomitante.

El potencial emetógeno del esquema quimioterápico se calculó según la regla de Hesketh *et al*<sup>10</sup>.

La medida de las náuseas se realizó con la escala visual analógica (EVA) y la medida de los vómitos se realizó contabilizándose los episodios eméticos cada día, desde el día -2 antes de recibir el tratamiento quimioterápico hasta el día +4 (posterior a la quimioterapia).

Para la revisión bibliográfica y comparación con las diferentes recomendaciones se utilizaron las guías actualizadas de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO 2006), de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2011) y de la Asociación Multinacional de Cuidados Paliativos en Cáncer (MASCC 2010).

El análisis de datos se realizó mediante el programa estadístico SPSS 15.0. Las variables cuantitativas fueron expresadas como media y desviación estándar. Las variables cualitativas fueron expresadas en forma de frecuencia y porcentaje. Los análisis estadísticos se realizaron mediante Chi-cuadrado y T student.

## Resultados

Durante el mes de estudio, 53 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama recibieron tratamiento quimioterápico en Hospital de Día de Oncología.

Se excluyó a 6 pacientes por recibir por primera vez tratamiento quimioterápico. De los 47 restantes, participación en el estudio 32 pacientes, siendo todas de ellas mujeres, con una media de edad de 50,7 años (DE=9,8). El diagnóstico mayoritario fue carcinoma ductal infiltrante (84,4%). El estadio mayoritario fue el IV (25%), seguido del IIA (18,8%). Con respecto

al número de ciclos recibidos con anterioridad, la media fue de 4 (DE=14,0) (Tabla 1).

Según el potencial emetógeno calculado con las reglas propuestas por Hesketh, el 28,1% de los pacientes recibieron tratamiento quimioterápico con un potencial emetógeno mínimo (Hesketh=1), un 34,4% bajo (Hesketh=2), un 25,0% moderado-alto (Hesketh=3-4) y un 12,5% alto (Hesketh=5) (Tabla 2).

Una vez analizados los tratamientos antieméticos pautados (Tabla 3), se realizó la comparación con las recomendaciones de las guías de buena práctica clínica. Se observó que un 34,4% de los tratamientos del día 1 no se adecuaba a ninguna de las guías. Por otro lado, un 34,4% cumplía las recomendaciones de las tres guías conjuntamente. El resto cumplían las recomendaciones de alguna de ellas.

Los motivos de no adecuación fueron principalmente ausencia de aprepitant en 6 pacientes (54,5%), exceso de dosis de dexametasona en 8 pacientes (72,7%) y exceso de medicación, sobre todo de fármacos 5-HT3 en 2 pacientes (18,2%).

Analizando la adecuación a las tres guías por separado, se ha podido comprobar que la MASCC es la guía mayoritaria en la que se basan al pautar el tratamiento antiemético para el día 1 post-quimioterapia (85,7%).

La adecuación a las guías en el tratamiento antiemético de los días 2, 3 y 4 post-quimioterapia fue menor respecto a los resultados del día 1, siendo el porcentaje de no adecuación a ninguna de las guías de 46,9%. Sin embargo, el número de tratamientos que sí que se ajustaban a las recomendaciones de las tres guías conjuntamente fue superior a los resultados obtenidos en el día 1 (46,9%). El resto (6,3%) se adecuaba únicamente a la NCCN.

Los motivos de no adecuación en este caso fueron principalmente ausencia de Aprepitant en 6 pacientes (40,0%), exceso de medicación en 7 pacientes (46,7%) y exceso de dosis de dexametasona en 2 pacientes (13,3 %).

Analizando la adecuación a las guías de buena práctica clínica en el día 1 post-quimioterapia según el potencial emetógeno de los esquemas quimioterápicos, se ha podido comprobar que existe cierta linealidad entre ellos, observándose que a mayor potencial emetógeno de los esquemas, existe una menor adecuación a las guías (Tabla 4).

Un 31,3% de los pacientes manifestó haber sufrido náuseas agudas y un 15,6% algún episodio emético. La media de intensidad de estas náuseas fue de 19,7 (DE=28,6) en la escala EVA, refiriendo la mayoría de las pacientes un único episodio emético, salvo una de ellas que refirió 5.

En cuanto a las náuseas y vómitos tardíos, un 43,8% de los pacientes sufrió náuseas y un 18,75% vómitos en los días 2, 3 o 4 post-quimioterapia. La media de intensidad de estas náuseas fue de 29,1 (DE=30,3) en la escala EVA y la media de los episodios eméticos fue de 2,7 (DE=2,0).

Por el contrario, fueron menos comunes las náuseas y vómitos anticipatorios al siguiente ciclo de quimioterapia, registrándose náuseas en el 6,3% de los pacientes y vómitos únicamente en un 3,1%.

11 de los pacientes (34,4%) necesitaron tomar medicación antiemética de rescate además de su tratamiento antiemético pautado, habiendo referido todos ellos algún tipo de proceso emético (náuseas y/o vómitos).

A 13 de las pacientes (40,6%) no se les pautó tratamiento antiemético de rescate, 5 de los cuales (38,5%) sufrieron episodios eméticos. Dos de ellas tomaron medicación antiemética de rescate sin tenerlo pautado por Oncología.

De los 32 pacientes estudiados, 4 (12,5%) tenía predisposición a sufrir náuseas y vómitos al viajar y 5 (15,6%) sufrió náuseas y vómitos al estar embarazada. Así mismo, 19 de ellas (59,4%) manifestó haber sufrido episodios de ansiedad con anterioridad y 10 (31,3%) reconoció la ingesta de alcohol de forma ocasional

**Tabla 1**  
**Características de los pacientes**

Edad	Media	50,7 años	
	DE	9,8 años	
		Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Mujer	32	100%
	Hombre	0	0%
Diagnóstico	Carcinoma ductal infiltrante	27	84,4%
	Carcinoma lobulillar infiltrante	2	6,3%
	Carcinoma inflamatorio	1	3,1%
	Carcinoma metastásico	2	6,3%
Estadío	IA	1	3,1%
	IB	2	6,3%
	IIA	6	18,8%
	IIB	4	12,5%
	IIIA	4	12,5%
	IIIB	4	12,5%
	IIIC	3	9,4%
	IV	8	25,0%
HER	Positivo	15	46,9%
	Negativo	17	53,1%
Radioterapia concomitante	Sí	7	21,9%
	No	25	78,1%

o habitual antes de iniciar su tratamiento quimioterápico actual.

De estas 32 pacientes, 20 habían recibido esquemas anteriores de quimioterapia, habiendo tenido 4 de ellas (20%) un mal control de las náuseas y vómitos al recibir el tratamiento quimioterápico.

El 21,9% de las pacientes (7 pacientes) recibió de forma concomitante al tratamiento quimioterápico, tratamiento con radioterapia. Se encontró una relación significativa entre el tratamiento radioterápico concomitante y la aparición de náuseas agudas ( $p=0,019$ ).



**Tabla 2**  
**Esquemas de quimioterapia utilizados**

Esquema	Hesketh <i>et al.</i> <sup>10</sup>	Frecuencia	Porcentaje (%)
Paclitaxel 90mg/m <sup>2</sup> +Bevacizumab 10mg/Kg	2	3	9,4
Fluoracilo 500mg/m <sup>2</sup> +Epirrubicina 75-90mg/m <sup>2</sup> +Ciclofosfamida 500mg/m <sup>2</sup>	5	2	6,3
Ciclofosfamida 500mg/m <sup>2</sup> +Doxorrubicina 50mg/m <sup>2</sup> +Docetaxel 75mg/m <sup>2</sup>	5	1	3,1
Fluoracilo 500mg/m <sup>2</sup> +Metotrexato 40mg/m <sup>2</sup> +Ciclofosfamida 500mg/m <sup>2</sup>	4	1	3,1
Paclitaxel 80-100mg/m <sup>2</sup>	2	5	15,6
Ciclofosfamida 500mg/m <sup>2</sup> +Docetaxel 75mg/m <sup>2</sup>	4	2	6,3
Gemcitabina 1000mg/m <sup>2</sup> +Carboplatino AUC4	5	1	3,1
Bevacizumab 7,5mg/Kg+Capecitabina vía oral	2	1	3,1
Doxorrubicina 60mg/m <sup>2</sup> +Ciclofosfamida 600mg/m <sup>2</sup>	4	3	9,4
Trastuzumab 6mg/Kg	1	7	21,9
Bevacizumab 10-15mg/Kg	1	1	3,1
Doxorrubicina liposomal 50mg/m <sup>2</sup> +Trastuzumab 6mg/Kg+Docetaxel 75mg/m <sup>2</sup>	4	2	6,3
Paclitaxel 80mg/m <sup>2</sup> +Trastuzumab 6mg/Kg	2	1	3,1
Trastuzumab 6mg/Kg+Vinorelbina 25mg/m <sup>2</sup>	1	1	3,1
Fluoracilo 1575mg+Bevacizumab 15 mg/Kg	2	1	3,1

Hesketh: 1=Potencial emetógeno mínimo; 2= Potencial emetógeno bajo; 3-4 = Potencial emetógeno moderado-alto; 5= Potencial emetógeno alto.

En este estudio se ha observado una eficacia del tratamiento antiemético del 50%, entendiendo esta eficacia como ausencia de náuseas, vómitos y necesidad de tratamiento de rescate. Al analizar la ineficacia junto con la falta de adecuación a las guía la diferencia no fue significativa ( $p=0,361$ ).

### Discusión

Los resultados de este estudio muestran que sólo la mitad de las pacientes obtuvieron respuesta completa al tratamiento antiemé-

tico. El resultado obtenido del estudio es inferior a la de otros trabajos publicados que muestran datos de protección completa de hasta un 87,3%<sup>17</sup>, aunque son datos recogidos de pacientes con cáncer de distinta etiología. Por otro lado, también puede deberse al hecho de que en nuestro estudio la totalidad de los pacientes son mujeres, hecho que no llama la atención puesto que este tipo de cáncer afecta principalmente al sexo femenino<sup>18</sup>, pero que puede ser un factor de riesgo que facilita la aparición de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia<sup>19</sup>.

**Tabla 3**  
**Tratamientos antieméticos pautados**

		Frecuencia	Porcentaje (%)
<b>Antiemesis Día 1</b>	Aprepitant 125mg+Ondansetron 8mg+Dxm 12mg	3	9,4
	Aprepitant 125mg+Ondansetron 8mg+Dxm 8mg	1	3,1
	Ondansetron 8mg+Dxm 20mg	6	18,8
	Ondansetron 8mg+Dxm 16mg	2	6,3
	Ondansetron 8mg+Dxm 12mg	1	3,1
	Ondansetron 8mg+Dxm 8mg	2	6,3
	Ondansetron 8mg	3	9,4
	Dxm 8mg+Metoclopramida 20mg	1	3,1
	Dxm 8mg	4	12,5
	Metoclopramida 20mg	1	3,1
	No fármacos antieméticos	8	25,0
<b>Antiemesis Días 2-3</b>	Aprepitant 80mg (días 2 y 3)+5-HT <sub>3</sub>	1	3,1
	Aprepitant 80mg (días 2 y 3)	1	3,1
	5-HT <sub>3</sub>	1	3,1
	5-HT <sub>3</sub> +Prednisona 50mg (día 2)	2	6,3
	Metoclopramida 20mg+Prednisona 50mg (día 2)	1	3,1
	Metoclopramida 20mg	7	21,9
	Prednisona 50mg (día 2)	1	3,1
	Dxm 20mg+Metoclopramida 20mg	1	3,1
	No fármacos antieméticos	17	53,1
<b>Antiemesis de rescate pautado</b>	Metoclopramida 20mg+5-HT <sub>3</sub>	4	12,5
	Domperidona 10mg+5-HT <sub>3</sub>	1	3,1
	5-HT <sub>3</sub>	4	12,5
	Metoclopramida 20mg	6	18,8
	Domperidona 10mg	1	3,1
	Tietilperazina 6,5mg	3	9,4
	No fármacos antieméticos	13	40,6

Dxm=Dexametasona; 5-HT<sub>3</sub> = Antagonistas de receptores de serotonina.

**Tabla 4**  
**Adecuación de los tratamientos antieméticos del día 1**  
**con respecto al potencial emetógeno**

		Hesketh				Total
		Mínimo	Bajo	Moderado-alto	Alto	
Adecuación Día 1	NO	1	3	4	3	11
	SI	8	8	4	1	21
Total		9	11	8	4	32

En otro estudio similar al nuestro con pacientes con cáncer de mama<sup>20</sup> también se obtuvieron datos de eficacia, en términos de ausencia de náuseas y/o vómitos, superiores a los nuestros, salvo en las náuseas tardías que en nuestro estudio fueron menores. Las diferencias con respecto a las náuseas tardías pueden ser atribuibles principalmente a la emetogenicidad de los esquemas quimioterápicos utilizados, ya que en este estudio el 85% de los esquemas quimioterápicos se basan en antraciclinas, fármacos que en combinación son de alto potencial emetógeno y que por tanto pueden producir con mayor frecuencia náuseas y vómitos retardados.

Al tratarse de un estudio transversal realizado en un corto periodo de tiempo, el número de pacientes no ha sido alto; además, no se estudió el cumplimiento del tratamiento antiemético en el domicilio, ni otros factores que pueden aumentar el riesgo de emesis como mucositis, estreñimiento o depresión<sup>21</sup>, por lo que se puede pensar que estos motivos pueden haber contribuido a obtener resultados distintos a los estudios mencionados anteriormente.

Así además de analizar la eficacia de los tratamientos antieméticos utilizados otro de los objetivos principales fue determinar el grado de adecuación a las guías de buena práctica clínica. El grado de adecuación a las guías ha sido mayor al esperado si lo comparamos con otros trabajos publicados<sup>22</sup>, hecho que puede ser debido al conocimiento por parte del Servicio de Oncología de la realización de este estudio.

Hay que destacar el número de pacientes que no tuvieron tratamiento antiemético de rescate pautado (más de un 40%), más aún cuando algunos de ellos recibieron esquemas de quimioterapia de moderado-alto potencial

emetógeno y porque más de un tercio de ellas sufrieron procesos eméticos.

También se detectó que en los esquemas de alto y moderado-alto potencial emetógeno en los cuales estaba recomendado el uso de aprepitant, este fármaco estaba ausente y en muchos de los casos su ausencia se suplía con dosis de dexametasona más altas a las recomendadas. Esto daría pie al desarrollo de estudios posteriores en los que se podría analizar la eficiencia de dichas pautas utilizadas.

Llama la atención la linealidad existente entre el potencial emetógeno de los esquemas de quimioterapia y la pérdida de adecuación a las guías. Esto puede deberse a que las opciones de tratamiento antiemético en las distintas guías para los esquemas de bajo potencial emetógeno son amplias y variadas, facilitando esto la adecuación de la mayoría de los tratamientos prescritos.

El exceso de medicación se detectó principalmente en esquemas de bajo y mínimo potencial emetógeno, puesto que en estos las guías recomiendan un único agente antiemético en los de bajo potencial y ninguno en los de potencial mínimo. En este estudio se observó que en varias pacientes con esquemas de bajo potencial emetógeno, las pautas antieméticas que diferían de las recomendaciones eran por pautar dos fármacos antieméticos y que las pautas antieméticas de las pacientes con esquemas de mínimo potencial emetógeno que no se ajustaban a las recomendaciones eran por pautar uno o dos antieméticos cuando no se recomienda ninguno.

Los resultados obtenidos muestran que el tratamiento de más de un tercio de las pacientes no se ajusta a las recomendaciones de las guías de buena práctica clínica, pero a pesar de que la mitad de las pacientes no obtuvieron respuesta completa, es decir, que presentaron náuseas, vó-

mitos o necesidad de tratamiento de rescate, no se ha encontrado una relación estadísticamente significativa entre esta no respuesta y la no adecuación a las guías.

### Conclusiones

El número de tratamientos antieméticos que no se adecua a las guías de buena práctica clínica junto con los resultados obtenidos de ineficacia de estos tratamientos revelan la necesidad de nuevas estrategias que permitan un mejor control del fenómeno de la emesis.

Así, tras los resultados obtenidos de este y otros estudios se comenzó a instaurar, en el hospital, una consulta de atención farmacéutica a estas pacientes, en las que además de realizar seguimiento farmacoterapéutico en cada ciclo de quimioterapia, se trabaja de forma más cercana con el Servicio de Oncología con el fin de reducir y mejorar los resultados obtenidos, así como de optimizar los recursos y conocimientos que supone el trabajo de un equipo multidisciplinar<sup>23</sup>.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## Anexo 1. Cuestionario

### CONTROL DE VÓMITOS Y NÁUSEAS CON QUIMIOTERAPIA

Nombre y apellidos:

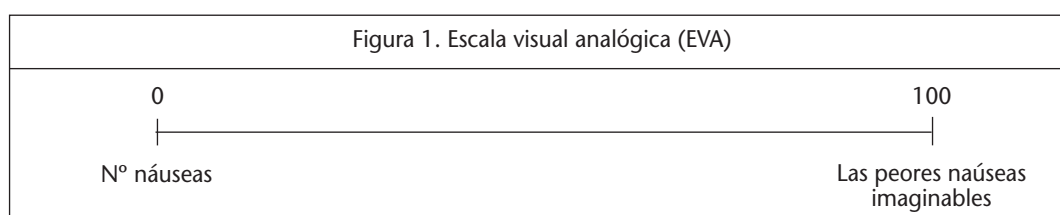
Fecha de la quimioterapia:

Estudio para analizar la efectividad de su tratamiento antiemético en la profilaxis de las náuseas y vómitos asociados a tratamiento quimioterápico.

**EN PRIMER LUGAR**, debe saber que las **Náuseas** son experiencias subjetivas que se asocian con la necesidad de vomitar y que no siempre culminan en dicho acto y el **Vómito** es la expulsión oral del contenido gastrointestinal, tras la producción de una arcada.

**Para participar tiene que contestar un sencillo cuestionario, que le mostramos a continuación.** Señale dentro de las **24h siguientes** a recibir la Quimioterapia:

- ✓ Su percepción de náuseas (debe marcar con una línea del 0 al 100, desde no náuseas a las peores imaginables)

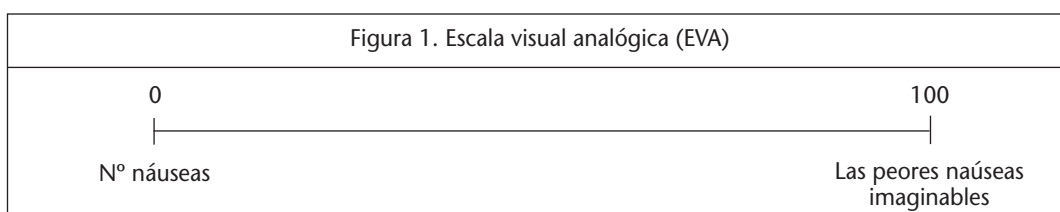


- ✓ El número de veces que ha tenido **vómitos**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Señale en **los días 2-4 posteriores** a la Quimioterapia:

- ✓ Su percepción de **náuseas**



## Anexo 1. Cuestionario (cont.)

✓ El número de veces que ha tenido **vómitos**:

• **Día 2**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

• **Día 3**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

• **Día 4**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

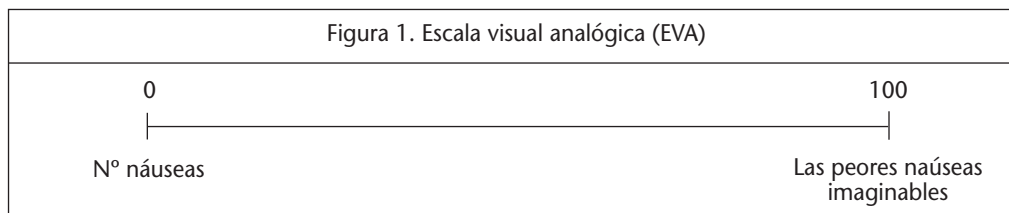
**Medicación de rescate:** Ha necesitado tomar medicación adicional, mandada por su médico para tratar sus náuseas y vómitos? En tal caso indique:

He tomado: \_\_\_\_\_

Numero de veces: \_\_\_\_\_

Señale **los 2 días anteriores** al próximo ciclo de Quimioterapia:

✓ Su percepción de **náuseas**



✓ El número de veces que ha tenido **vómitos**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

**Para evaluar la existencia de factores que puedan incidir en la intensidad de sus vómitos y náuseas, conteste con SI/NO: (Anexo Día 1)**

- ¿Suele sufrir náuseas y/o vómitos cuando viaja?
- ¿Si ha estado embarazada, tuvo náuseas y vómitos durante el mismo?
- ¿Si ha recibido ciclos de quimioterapia anteriores, tuvo un buen control de sus náuseas y vómitos?
- ¿Ha sufrido o sufre episodios de Ansiedad?
- ¿Consume alcohol habitualmente?
  - Nunca
  - Solo los fines de semana
  - Diariamente
    - Un vaso de vino/cerveza al día
    - 2-3 bebidas (cerveza o vino)/día

GRACIAS ANTICIPADAS POR SU COLABORACIÓN

## Bibliografía

1. Vera R, Martínez M, Salgado E, Lainez N, Illarramendi JJ, Albistur JJ. Treatment of emesis induced by chemotherapy. *An Sist Sanit Navar* 2004;27 Suppl 3:117-23.
2. Tonato M, Roila F, Del Favero A. Methodology of antiemetic trials: a review. *Ann Oncol* 1991 Feb;2(2):107-14.
3. Roila F, Tonato M, Basurto C, Bella M, Passalacqua R, Morsia D, et al. Antiemetic activity of high doses of metoclopramide combined with methylprednisolone versus metoclopramide alone in cisplatin-treated cancer patients: a randomized double-blind trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research. *J Clin Oncol* 1987 Jan;5(1):141-9.
4. Sullivan JR, Leyden MJ, Bell R. Decreased cisplatin-induced nausea and vomiting with chronic alcohol ingestion. *N Engl J Med* 1983 Sep;309(13):796.
5. Cassileth BR, Lusk EJ, Bodenheimer BJ, Farber JM, Jochimsen P, Morrin-Taylor B. Chemotherapeutic toxicity--the relationship between patients' pretreatment expectations and posttreatment results. *Am J Clin Oncol* 1985 Oct;8(5):419-25.
6. Andrykowski MA, Gregg ME. The role of psychological variables in post-chemotherapy nausea: anxiety and expectation. *Psychosom Med* 1992 1992 Jan-Feb; 54 (1):48-58.
7. Jacobsen PB, Andrykowski MA, Redd WH, Die-Trill M, Hakes TB, Kaufman RJ, et al. Nonpharmacologic factors in the development of posttreatment nausea with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Cancer* 1988 Jan;61(2):379-85.
8. Roscoe JA, Hickok JT, Morrow GR. Patient expectations as predictor of chemotherapy-induced nausea. *Ann Behav Med* 2000;22(2):121-6.
9. Hickok JT, Roscoe JA, Morrow GR. The role of patients' expectations in the development of anticipatory nausea related to chemotherapy for cancer. *J Pain Symptom Manage* 2001 Oct;22(4):843-50.
10. Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, Beck T, Hainsworth JD, Harker G, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997 Jan;15(1):103-9.
11. Grunberg SM, Osoba D, Hesketh PJ, Gralla RJ, Borjeson S, Rapoport BL, et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity--an update. *Support Care Cancer* 2005 Feb;13(2):80-4.
12. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller JM, et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 2006 Jun 20;24 (18):2932-47.
13. Ettinger DS AD, Barbour S, Berger MJ, Bierman PJ, Bradbury B et al. NCCN Clinical Practice guidelines in oncology: antiemesis. National comprehensive cancer network 2011.
14. Gralla RJ RF, Tonato M. Consensus conference on antiemetic therapy. Association of supportive care in cancer (MASCC) 2008.
15. Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol*. [Consensus Development Conference Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2010 May;21 Suppl 5:v232-43.
16. ASHP Therapeutic Guidelines on the Pharmacologic Management of Nausea and Vomiting in Adult and Pediatric Patients Receiving Chemotherapy or Radiation Therapy or Undergoing Surgery. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. [Guideline Practice Guideline Review]. 1999 Apr 15; 56(8):729-64.
17. Arrizabalga MJ, Ayerdi B, Sainz de Rozas C, et al. Control de náuseas y vómitos, agudos y retardados, en pacientes con tumores ginecológicos tratadas con quimioterapia. *Farm Hosp* 1997; 21:21-7
18. Rodríguez Cuevas SA, Capurso García M. Epidemiology of breast cancer. *Ginecol Obstet Mex* 2006 Nov;74(11):585-93.
19. Hesketh PJ, Aapro M, Street JC, Carides AD. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current stan-

- dard-of-care antiemetic treatment: analysis of two phase III trials of aprepitant in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Support Care Cancer* 2010 Sep; 18(9):1171-7.
20. Booth CM, Clemons M, Dranitsaris G, Joy A, Young S, Callaghan W, et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in breast cancer patients: a prospective observational study. *J Support Oncol* 2007 Sep;5(8):374-80.
  21. Molassiotis A, Aapro M, Dicato M, et al. Evaluation of Risk Factors Predicting Chemotherapy-Related Nausea and Vomiting. Results From a European Perspective Observational Study. *Journal of Pain and Symptoms Management* 2014;47(5): 839-48.
  22. Aapro M, Molassiotis A, Dicato M, et al. The effect of guideline-consistent antiemetic therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): the Pan European Emesis Registry (PEER). *Ann Oncol.* 2012 Aug;23(8):1986-92. Epub 2012 Mar 6.
  23. Liekweg A, Westfeld M, Jaehde U. From oncology pharmacy to pharmaceutical care: new contributions to multidisciplinary cancer care. *Support Care Cancer* 2004 Feb;12(2):73-9.

# Terapias avanzadas: la experiencia de un hospital terciario

Rev. O.F.I.L. 2014, 24;4:235-241

Fecha de recepción: 27/06/2014 - Fecha de aceptación: 02/07/2014

TORRALBA ARRANZ A<sup>1</sup>, ÁLVAREZ AYUSO L<sup>2</sup>, FOLGUERA OLÍAS C<sup>3</sup>, MARTÍN DONAIRE T<sup>4</sup>, SÁNCHEZ RUIZ R<sup>5</sup>, REGIDOR LUENGO C<sup>6</sup>, CABRERA MARÍN JR<sup>7</sup>, GONZALO DAGANZO RM<sup>8</sup>

1 Doctora en Farmacia. Jefe de Servicio de Farmacia Hospitalaria (*jubilada en marzo de 2014*)

2 Doctora en Medicina y Cirugía. Médico Adjunto. Servicio de Farmacia Hospitalaria

3 Farmacéutico Adjunto. Servicio de Farmacia Hospitalaria

4 Doctora en Ciencias Biológicas. Investigadora. Unidad de Producción Celular del HUPHM (Hematología). Servicio de Hematología y Hemoterapia

5 Técnico Especialista de Laboratorio. Investigadora. Unidad de Producción Celular del HUPHM (Hematología). Servicio de Hematología y Hemoterapia

6 Doctora en Medicina y Cirugía. Jefe de Sección. Unidad de Producción Celular del HUPHM (Hematología). Servicio de Hematología y Hemoterapia

7 Doctor en Medicina y Cirugía. Jefe de Servicio Hematología. Unidad de Producción Celular del HUPHM (Hematología). Servicio de Hematología y Hemoterapia

8 Doctora en Ciencias Biológicas. Investigadora. Unidad de Producción Celular del HUPHM (Hematología). Servicio de Hematología y Hemoterapia

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid. España

## Resumen

Las Terapias Avanzadas son terapias individualizadas, cuya novedad y complejidad científica y ética han determinado la necesidad de desarrollar una legislación específica. Sus productos tienen consideración de medicamento: deben someterse a los mismos principios reguladores que otros medicamentos obtenidos por biotecnología y cumplir con las Normas de Correcta Fabricación. La producción se realiza en unidades especializadas, normalmente en el entorno hospitalario, y acreditadas por organismos específicos (AEMPS). Las terapias génica y celular se aplican en medicina reparadora y regenerativa, y la opción de utilización de las mismas es, fundamentalmente, a través de ensayos clínicos, si bien desde 2009 se han aprobado y comercializado distintos productos.

La Unidad de Producción Celular de nuestro Hospital, creada en 2005, ha generado en el periodo 2006-2011 un total de 31 lotes de células mesenquimales estromales -CME- (7.138 millones de CME). Desde 2010 mantiene dos ensayos clínicos para el tratamiento con CME de la enfermedad injerto contra huésped aguda refractaria en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, y participa en otros dos ensayos clínicos multicéntricos europeos (Proyecto Reborne) sobre regeneración ósea.

Estas terapias ofrecen nuevas oportunidades para el tratamiento de algunas enfermedades. Pero dada la escasa experiencia en su utilización y su elevado coste, es imprescindible establecer un procedimiento de seguimiento y farmacovigilancia individualizado en cada paciente. La Farmacia Hospitalaria, participando en las comisiones de 'Farmacia y Terapéutica' y de 'Ética y Ensayos Clínicos' del hospital, actúa como observador local del seguimiento y farmacovigilancia de estos productos.

**Palabras clave:** Terapias Avanzadas, terapia celular, ética, legislación y jurisprudencia, uso terapéutico.

Correspondencia:

Lourdes Álvarez Ayuso

HU Puerta de Hierro Majadahonda (Servicio de Farmacia Hospitalaria)

c/ Manuel de Falla, 1 - 28222 Majadahonda (Madrid)

Correo electrónico: lalvarez@salud.madrid.org



# Advanced therapies: The experience of a tertiary referral hospital

## Summary

Advanced Therapies are individualized therapies whose novelty and scientific and ethics complexity have determined the need to develop specific legislation. Their products are considered medicinal products. Accordingly, they are subjected to the same regulatory principles as other biotechnological medicinal products and have to accomplish with good manufacturing practices. Production takes place in specialized units, mostly in hospitals, and are controlled by specific regulatory agencies (AEMPS).

Gene and Cell Therapies are applied in restorative and regenerative medicine. The option to use them is essentially through clinical trials, but some products have been approved and marketed since 2009.

The Cell Production Unit of this Hospital, established in 2005, has generated 31 batches of mesenchymal stromal cells- MSC- (7,138 million cells) in the period 2006-2011. Currently there are two clinical trials running for treatment of acute graft-versus host disease refractory with MSC in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. It is also involved in other two European multicenter clinical trials for the study of bone regeneration (Reborne Project, 7th Framework Programme)

Advanced Therapies offer new opportunities for the treatment of diseases hitherto difficult to approach. But, given the limited experience of its use and its high cost, it is essential to establish individualized follow-up and pharmacovigilance procedures for each patient. The Department of Hospital Pharmacy, through its participation in Committees of 'Pharmacy and Therapeutics' and 'Ethics and Clinical Trials', acts as a local observer in the follow-up and pharmacovigilance of these products.

**Key Words:** Advanced Therapies, cell therapy, ethics, legislation and jurisprudence, therapeutic use.

## Introducción

El progreso científico en biotecnología celular y molecular ha conducido al desarrollo de Terapias Avanzadas, concepto en el que se incluyen la ingeniería tisular, la terapia génica y la terapia celular, todas ellas terapias individualizadas basadas en tejidos manipulados por ingeniería, genes o células respectivamente, e incluyen productos de origen autólogo, alogénico o xenogénico<sup>1-3</sup>.

**Ingeniería tisular.** Un producto de ingeniería tisular es aquel que contiene o está formado por células o tejidos manipulados por ingeniería, cuyo empleo o administración a las personas es capaz de regenerar, restaurar o reemplazar un tejido humano. Podrá contener

células o tejidos de origen humano, animal, o ambos, y las células o tejidos podrán ser viables o no. Podrá también contener otras sustancias, como productos celulares, biomoléculas, biomateriales, sustancias químicas, soportes o matrices. Esta definición excluye los productos que contengan o estén formados exclusivamente por células y/o tejidos humanos o animales no viables, que no contengan células o tejidos viables y que no ejerzan una acción farmacológica, inmunológica o metabólica. Las células o tejidos se considerarán manipulados por ingeniería si cumplen al menos una de las condiciones siguientes:

- Las células o tejidos han sido sometidos a manipulación sustancial (\*), de modo que se logren las características biológicas, funciones

fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para la regeneración, reparación o sustitución pretendidas.

- Las células o tejidos no están destinados a emplearse para la misma función o funciones esenciales en el receptor y en el donante.

**Terapia génica.** Un producto de terapia génica se caracteriza por:

- Incluir un principio activo que contiene un ácido nucleico recombinante, o estar constituido por él, utilizado en seres humanos o administrado a los mismos, con objeto de regular, reparar, sustituir, añadir o eliminar una secuencia génica.

- Su efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico, depende directamente de la secuencia del ácido nucleico recombinante que contenga o del producto de la expresión genética de dicha secuencia.

En este concepto no se incluyen las vacunas contra enfermedades infecciosas.

El material genético utilizado puede ser:

- ADN codificante de una proteína terapéutica.

- ARN de interferencia u oligonucleótidos antisentido para inhibir la expresión de genes responsables de una patología.

- Corrector de genes defectuosos, en lugar de aportar copias adicionales que restauren su función.

La introducción del material genético puede llevarse a cabo directamente en el individuo (terapia génica *in vivo*), o puede realizarse en células aisladas que posteriormente son administradas al organismo (terapia génica *ex vivo*); esta última modalidad se puede considerar también terapia celular.

El material genético necesita unos vehículos (vectores) que faciliten su introducción en las células. Estos vectores pueden ser virales (virus modificados no patógenos) o no virales (lípidos o sustancias catiónicas que forman nanopartículas en las que se engloba el material genético).

**Terapia celular somática.** Un producto para terapia celular somática posee las características siguientes:

- Contiene células o tejidos (o está constituido por ellos) que han sido objeto de manipulación sustancial (\*) de modo que se hayan alterado sus características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales

pertinentes para el uso clínico previsto, o por células o tejidos que no se pretenden destinar a la misma función esencial en el receptor y en el donante.

- Se presenta con propiedades para ser utilizado por seres humanos, o administrado a los mismos, con objeto de tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad mediante la acción farmacológica, inmunológica o metabólica de sus células o tejidos.

(\*) Se entiende por manipulación sustancial la expansión celular *ex vivo* (cultivo), pero no lo son: corte; trituración; moldeo; centrifugación; imbibición en disoluciones antibióticas o antimicrobianas; esterilización; irradiación; separación, concentración o purificación celular; filtrado; liofilización; congelación; criopreservación; vitrificación. Las células o tejidos para implante que no hayan sido objeto de una manipulación sustancial y que se vayan a utilizar con la misma función en donante y receptor no son medicamentos de Terapia Avanzada.

### Legislación vigente en Europa<sup>4,7</sup>

Según la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) 1394/2007, en vigor en España desde diciembre de 2008, los productos de terapias avanzadas para uso en seres humanos tienen la consideración de medicamento, por lo que deben someterse a los mismos principios reguladores que otros tipos de medicamentos obtenidos por biotecnología, cumpliendo los estándares de calidad, seguridad y eficacia del producto, establecidos en las Normas de Correcta Fabricación (NCF). El procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación estaba regulado por el Real Decreto 1345/2007, modificado recientemente por el Real Decreto 686/2013.

En las Terapias Avanzadas, la producción se realiza en unidades especializadas (salas blancas, también llamadas salas limpias), normalmente en el entorno hospitalario, por personal altamente cualificado, con escasa automatización y controles de calidad biológicos complejos y de elevado coste. El certificado de cumplimiento de las NCF (o certificado GMP, *Good Manufacturing Practice*) es obligatorio para las salas blancas dedicadas a la producción celular de medicamentos para Terapias

Avanzadas, y se obtiene tras una inspección y acreditación por parte de organismos nacionales específicos (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios-AEMPS): constatan que la producción es conforme a los procedimientos normalizados de trabajo y controles de calidad establecidos por la agencia reguladora.

Los productos celulares “en fresco” (recién preparados) tienen una vida media corta o muy corta, por lo que no se contempla su almacenamiento, siendo su administración exclusivamente hospitalaria. También pueden ser criopreservados durante largos periodos de tiempo, pero una vez descongelados tienen que ser empleados inmediatamente y su administración ha de ser también hospitalaria.

La Farmacia Hospitalaria es parte de la estructura local que observa estos mismos procesos conociendo las garantías de seguridad y farmacovigilancia de los productos de Terapia Avanzada, a través de su participación en las comisiones de Farmacia y Terapéutica y de Ética y Ensayos Clínicos del hospital.

### Uso clínico

Las terapias génica y celular se aplican en medicina reparadora y regenerativa en diferente extensión, no siendo fácil en muchas ocasiones deslindar una de otra.

Los ensayos clínicos son casi exclusivamente la única opción actual de utilización de estas terapias, predominando entre ellos los de terapia celular somática (especialmente en Onco-hematología, Cardiología, Traumatología, Cirugías General y Vascular, y Neurología)<sup>8-12</sup>.

Sin embargo, existen ya algunos medicamentos de terapias avanzadas en el mercado internacional:

- Desde 2009 ChondroCelect® (condrocitos autólogos), de la empresa belga TiGenix<sup>13</sup>, está aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) como producto de Terapia Médica Avanzada y tiene licencia de comercialización para Bélgica, Holanda, Luxemburgo, Alemania, Reino Unido, Finlandia y España.

ChondroCelect® son condrocitos autólogos, viables y caracterizados, expandidos “*ex vivo*”, que expresan proteínas marcadoras es-

pecíficas. Cada vial de 0,4 ml contiene una suspensión celular de 4 millones de condrocitos humanos autólogos (10.000 células/microlitro).

La indicación terapéutica autorizada en España<sup>1</sup> es la reparación de lesiones sintomáticas únicas del cartílago del cóndilo femoral de la rodilla (grado III-IV de la ICRS, Sociedad Internacional de Reparación de Cartílago). La demostración de eficacia se basa en los resultados de un ensayo clínico controlado aleatorizado en pacientes con lesiones entre 1 y 5 cm<sup>2</sup>. Las únicas contraindicaciones absolutas son la hipersensibilidad a alguno de los excipientes o al suero bovino. En cuanto a las relativas, se desaconseja su utilización en osteoartritis avanzada de rodilla. Se dispone de poca información en mayores de 50 años; y no se ha establecido la seguridad ni la eficacia en niños y adolescentes, por lo que no debe utilizarse en menores de 18 años.

La administración a los pacientes se realiza mediante un procedimiento quirúrgico denominado Implantación de Condrocitos Caracterizados (CCI), que requiere desbridamiento (preparación del lecho de la lesión), sellado físico de la misma (colocación de una membrana biológica, preferiblemente de colágeno) y rehabilitación.

Los defectos en el cartílago de la rodilla son muy comunes, mientras que su capacidad de curación espontánea es limitada. Cada año se diagnostican en el mundo 2 millones de casos, aproximadamente, y se estima que en Europa y Estados Unidos alrededor de 130.000 pacientes podrían optar al tratamiento con este producto.

- En 2012 la FDA aprobó la utilización de mipomersen (Kynamro®, Genzyme, Cambridge MA) para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar<sup>14</sup>, un oligonucleótido antisentido que inhibe la expresión de la apolipoproteína B-100 en el hígado. Sin embargo, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha desaconsejado su autorización por incertidumbre en la relación riesgo/beneficio:<sup>2,15</sup> ya en el ensayo clínico se observó una gran variabilidad en los descensos de las LDL, así como efectos adversos sobre el sistema cardiovascular (angina y palpitaciones), al margen de los teóricos beneficios derivados de los descensos de las concentraciones de

colesterol. Por otro lado, también existe preocupación por la posibilidad de desarrollo de tumores, reacciones inmunes y toxicidad hepática, por lo que la propia FDA ha impuesto un estricto programa de farmacovigilancia, tanto sobre este producto como sobre el lomitapide (Juxtapid®, Aegerion Pharmaceuticals), recientemente aprobado para la misma indicación.

- En diciembre de 2012 la EMA aprobó el alipogene tiparvovec (Glybera®), un vector viral que transporta el gen responsable de la expresión de la lipoproteinlipasa (LPLD). Este tratamiento estaría indicado en pacientes adultos con deficiencia familiar de esta enzima que padecen episodios graves o múltiples de pancreatitis a pesar de la restricción dietética de grasas. Se comercializó en 2013, si bien el Comité Europeo de Evaluación de Medicamentos (CHMP) ha recomendado la autorización de su uso bajo circunstancias excepcionales, ya que por la rareza de la enfermedad no se espera poder tener datos completos y fiables de eficacia y seguridad del producto<sup>2</sup>.

- En septiembre de 2013 la EMA aprobó el medicamento Provenge® (Dendreon Corporation), células dendríticas autólogas para el tratamiento del cáncer de próstata. El principio activo autorizado son PMBC autólogas con un número mínimo de 50 millones de células CD54+ activadas con ácido prostático-fosfatasa y GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*)<sup>2,16</sup>.

- Y para el tratamiento de la hepatitis C está en estudio (fase 2a) el miravirsén, un oligonucleótido antisentido químicamente modificado, con gran afinidad de unión, resistente a las nucleasas y capaz de atravesar las membranas celulares: entra en el hepatocito y se liga de forma estable al miR-122, impidiendo así la unión de éste al RNA viral. En un estudio preclínico realizado en chimpancés infectados con virus C ha demostrado que, a dosis de 5 mg/Kg administrados semanalmente durante 12 semanas, reduce la carga viral 2,6 logs aproximadamente sin generar resistencias ni producir efectos adversos graves<sup>17,18</sup>.

### Experiencia de un hospital terciario

La Unidad de Producción Celular (UPC) de este Hospital (Hematología) tiene una sala

blanca para el cultivo y expansión de células, creada en 2005 y actualmente ubicada en el área de Laboratorios Especiales del Servicio de Hematología. Desde diciembre de 2008 en España es de obligado cumplimiento el reglamento europeo para terapias avanzadas<sup>5</sup>. Desde septiembre de 2010, la UPC cuenta con el certificado de cumplimiento de las NCF (o certificado GMP), acreditación expedida por la AEMPS en la que se determinan las actividades de terapia celular autorizadas en dicha Unidad, que incluyen el aislamiento y expansión de células madre mesenquimales estromales (CME).

En los últimos años, se han realizado numerosos estudios referentes a las características biológicas de las CME, así como a su potencialidad en terapia celular y medicina regenerativa mediante estudios pre-clínicos y clínicos.

En el periodo 2006-2011, en la UPC se han generado un total de 31 lotes de CME de grado clínico, se han procesado un total de 1.880 mL de aspirado de médula ósea para purificar las CME y se han obtenido un total de 7.138 millones de CME. Durante el proceso de producción se realizaron todos los controles de calidad del producto intermedio y del producto terminado necesarios para asegurar la utilización de estos medicamentos en pacientes, de acuerdo con las NCF y con las máximas garantías de seguridad.

Desde el año 2010, la UPC mantiene 2 ensayos clínicos activos para el tratamiento con CME de la enfermedad injerto contra huésped aguda refractaria (EiCHA) en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. Una de las utilidades más frecuentes de las CME en Terapia Celular es la prevención y tratamiento de la EiCHA en trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH). La frecuencia de EiCHA es del 30-50% en los trasplantes de donante emparentado, incrementándose hasta el 40-80% en pacientes que reciben un TPH de un donante no emparentado adulto. La respuesta al tratamiento convencional con la primera línea (esteroides) en estadios II-IV de EiCHA es del 40% y en caso de no respuesta la mortalidad llega al 80%.

En 2006, en el Servicio de Hematología se inició un ensayo piloto con CME para estudiar la seguridad, toxicidad, prendimiento y eficacia en la prevención y tratamiento del EiCHA

en pacientes sometidos a trasplante dual (unidad de sangre de cordón umbilical y co-infusión de progenitores hematopoyéticos de donante auxiliar). En el periodo 2006-2011 hasta la actualidad, se han realizado 14 tratamientos de la EICHa con CME, bien como parte del ensayo clínico o como usos comparativos, en casos de refractariedad a tratamientos convencionales de 1ª, 2ª o incluso 3ª línea. El efecto terapéutico observado ha sido del 64% (9/14), con una respuesta completa definitiva en 6 de los 14 pacientes (43%), respuesta completa transitoria en 2 (14%) y respuesta parcial transitoria en 4 casos (28%). En el 36% de los pacientes (5/14) no hubo ninguna respuesta al tratamiento con CME. No se observó ningún efecto de toxicidad a corto, medio o largo plazo tras la infusión de CME.

Estos datos clínicos provisionales sugieren que la terapia celular con CME constituye una herramienta que puede ser vital en estos pacientes, pero que debe ser administrada precozmente para que el beneficio terapéutico sea mayor.

La UPC del Hospital también participa en dos ensayos clínicos multicéntricos europeos, ya autorizados, dentro del proyecto europeo Reborne del 7º Programa Marco,<sup>19</sup> en los que se estudia la regeneración ósea asociando CME y biomateriales.

## Conclusiones

El potencial de las terapias avanzadas, ya explorado desde hace décadas con los trasplantes de médula ósea para el tratamiento de enfermedades hematológicas, se ha visto ampliado con el descubrimiento y caracterización de células madre en otros tejidos del organismo y con el desarrollo de la ingeniería tisular y las terapias génica y celular.

Este es un campo emergente de las ciencias biomédicas que ofrece nuevas oportunidades para el tratamiento de enfermedades hasta ahora de difícil abordaje. Los posibles efectos adversos de estos tratamientos son muy limitados, restringiéndose a alteraciones inmunogénicas e inmunotóxicas que deberán estudiarse en cada paciente<sup>12</sup>.

Dada la escasa experiencia en su utilización y el elevado coste de estas terapias, considera-

mos imprescindible establecer un procedimiento de seguimiento y farmacovigilancia adecuado. Además, creemos necesaria la realización de ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, con un mayor número de pacientes para poder establecer las indicaciones terapéuticas más adecuadas, así como el número de dosis y su frecuencia para poder optimizar el uso de las Terapias Avanzadas.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Terapias Avanzadas. [http://www.aemps.gob.es/investigacion-Clinica/terapiasAvanzadas/pregresp\\_TA.htm](http://www.aemps.gob.es/investigacion-Clinica/terapiasAvanzadas/pregresp_TA.htm).
2. Agencia Europea del Medicamento. Terapias Avanzadas. [http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000294.jsp&mid=WC0b01ac05800241e0](http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000294.jsp&mid=WC0b01ac05800241e0).
3. US Food and Drug Administration. FDA. <http://www.fda.gov>.
4. Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. Diario Oficial de las comunidades Europeas. 28.11.2001, L311/67-128.
5. Reglamento (CE) No 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) No 726/2004. Diario Oficial de la Unión Europea. 10.12.2007, L324/121-137.
6. Real Decreto 1345/2007. Procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. BOE 2007;267:45652-45698.
7. Real Decreto 686/2013. Procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. BOE 2013;223:71291-71301.

8. Ensayos clínicos (US). <http://www.clinicaltrials.gov>.
9. García-Gómez I, Elvira G, Zapata AG, Lamana ML, Ramírez M, García Castro J, et al. Mesenchymal stem cells: biological properties and clinical applications. *Expert Opin Biol Ther* 2010;10:1453-1468.
10. Snyder EY, Teng YD. Stem cells and spinal cord repair. *N Eng J Med* 2012;366:1940-1942.
11. Torralba A, Álvarez Ayuso L, Folguera C, Gonzalo RM. Terapia génica y celular. En: *Medimecum. Guía de terapia farmacológica*. Por, Villa Alcázar LF, editor. 18ª edición. Editorial Adis. Madrid (España), 2013. pp. 23-24. ISBN: 978-84-936524-7-0.
12. Lalu MM, McIntyre L, Pugliese C, Ferguson D, Winston BW, et al. Safety of Cell Therapy with Mesenchymal Stromal Cells (SafeCell): A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *PLoS ONE*. 2012. 7(10): e47559. doi:10.1371/journal.pone.0047559.
13. TiGenix. <http://www.tigenix.com/>.
14. Genzyme. <http://www.genzyme.com/>.
15. Mipomersen Approved in US for Homozygous FH. *Medscape Transplantation*. <http://www.medscape.com/viewarticle/778465>.
16. Dendreon Corporation. <http://www.dendreon.com/>.
17. Lieberman J, Sarnow, P. Micromanaging Hepatitis C Virus. *N Engl J Med* 2013; 368:1741-1743.
18. Janssen HLA, Reesink HW, Lawitz EJ, Zeuzem S, Rodríguez-Torres M, Patel K, et al. Treatment of HCV infection by targeting microRNA. *N Engl J Med* 2013;368:1685-1694.
19. Proyecto europeo Reborne. <http://www.reborne.org/>.



# HEMOPHILIA SOLUTIONS

## CAPTURA EL MOMENTO

### COMPROMISO DE FUTURO

Durante más de 20 años, Bayer se ha comprometido a responder las necesidades de la comunidad con hemofilia. **Hemophilia Solutions** de Bayer sigue respondiendo a los retos con un programa de manejo de la hemofilia, que incluye investigación, innovación continua en nuestros productos y un sólido programa de servicios de apoyo y educacionales.

Estamos comprometidos para ayudar a las personas con hemofilia porque en **Hemophilia Solutions**, no perdemos de vista el factor humano.



**Hemophilia Solutions**

Never Losing Sight of the Human Factor

# Cultura sobre Seguridad del Paciente percibida por el personal sanitario: estudio piloto

Rev. O.F.I.L. 2014, 24;4:243-250

Fecha de recepción: 30/06/2014 - Fecha de aceptación: 04/09/2014

MARTÍ-GIL C<sup>1</sup>, MEJÍA-RECUERO M<sup>1</sup>, LLOPIS-SALVIA P<sup>1</sup>, GASCÓN-MORENO M<sup>2</sup>, HERVÁS-LAGUNA MJ<sup>3</sup>,  
BARREDA-HERNÁNDEZ D<sup>4</sup>

1 Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia

2 Enfermera. Servicio de Farmacia

3 Especialista en Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna

4 Jefe de Servicio de Farmacia

Hospital Virgen de la Luz. Gerencia de Atención Integrada. Cuenca. España

*El resumen del artículo se expuso en la VII Jornada Científica de la Sociedad Castellano Manchega de Farmacia Hospitalaria (mayo 2012).*

## Resumen

**Objetivos:** Conocer la cultura sobre Seguridad del Paciente (SP) percibida por el personal sanitario. **Material y métodos:** Estudio descriptivo transversal realizado en un hospital de segundo nivel (febrero-marzo 2012). La población de estudio comprendió personal sanitario del Servicio de Farmacia Hospitalaria (SFH) y de la Unidad de Corta Estancia de Medicina Interna (UCEMI). Se empleó la versión española del *Hospital Survey on Patient Safety Culture* (HSOPS). Procesamiento estadístico: SPSS® v.15.0, siguiendo metodología propuesta por AHRQ, realizándose un análisis estadístico descriptivo y análisis bivariable mediante prueba de chi-cuadrado y ANOVA.

**Resultados:** El grado de participación fue de 69,4%. De forma global, la SP adquirió una puntuación de 7,32 (1,63) [IC95% 6,65-7,99] y el 36% de los profesionales refirió haber notificado algún efecto adverso. Las dimensiones mejor valoradas fueron (% respuestas positivas) "Expectativas y acciones de la dirección/supervisión del Servicio que favorecen la SP" (79%) y "Trabajo en equipo en la Unidad/Servicio" (71,72%); mientras que las peor valoradas (% respuestas negativas): "Apoyo de la gerencia del hospital" (46,67%) y "Dotación de personal" (45,33%). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre eventos adversos notificados y servicio (53,3% SFH *versus* 10% UCEMI,  $p=0,034$ ), tiempo trabajado en la profesión (100% (6-10 años), 66,7% (0-5 años), 21,4% (>10 años),  $p=0,035$ ) y profesión (80% farmacéutico, 12,5% no facultativo, 0% médico,  $p=0,001$ ). **Conclusiones:** La adquisición de una buena cultura de SP es clave y fundamental para disminuir la probabilidad de aparición de efectos adversos. Sería interesante poder aplicar este cuestionario a una muestra mayor para poder obtener resultados con más potencia estadística.

**Palabras clave:** Seguridad del paciente, efectos adversos, encuesta.

Correspondencia:

Caridad Martí-Gil

Hospital Virgen de la Luz

Hermandad Donantes de Sangre, s/n

16002 Cuenca

Correo electrónico: cmmarti@sescam.jccm.es



# Patient Safety Culture perceived by health professionals: pilot study

## Summary

**Objectives:** To determine the Patient Safety (PS) Culture perceived by health professionals.

**Material and Methods:** A descriptive cross-sectional study conducted in a secondary hospital (February-March 2012). The study population comprised the Hospital Pharmacy and the Short Stay Unit of Internal Medicine. The Spanish version of the Hospital Survey on Patient Safety Culture was used. Statistical processing: SPSS®v.15.0 realized by AHRQ methodology. A descriptive statistical analysis and bivariate analysis using chi-square and ANOVA.

**Results:** The participation grade was 69,4%. Overall, professionals scored PS Culture with 7,32 (1,63) [95% CI 6,65 to 7,99] and 36% of them reported any adverse effects. The best rated dimensions were (positive answers %) "Supervisor/Manager Expectations & Actions Promoting Safety" (79%) and "Teamwork within Hospital Units" (71,72%) and the worst rated were (negative answers %) "Hospital Management Support for PS" (46,67%) and "Staffing" (45,33%). Statistically significant differences between reported adverse events and service (53,3% Hospital Pharmacy versus 10% Internal Medicine,  $p=0,034$ ), time worked (100% (6-10 years), 66,7% (0-5 years), 21,4 % (>10 years),  $p=0,035$ ) and staff position (80% pharmacist, 12.5% nurse, 0% physician,  $p=0,001$ ).

**Conclusions:** The acquisition of a good culture of PS is key and essential to reduce the risk of adverse effects. It would be interesting to apply this questionnaire to a larger sample in order to obtain results with more statistical power.

**Key Words:** Patient safety, drug-related side effects, health care survey.

## Introducción

El famoso aforismo "*primum non nocere*", atribuido a Hipócrates, ha guiado la práctica sanitaria desde tiempos ancestrales; pero fue realmente en el s.XX cuando el informe "*To err is human*" revolucionó el campo de la seguridad en nuestro ámbito. Hoy en día se asume que la Seguridad del Paciente (SP) es un componente clave de la calidad asistencial y es un derecho universal de todos los pacientes, según declaró la Organización Mundial de la Salud en su "Alianza para la Seguridad del Paciente"<sup>1</sup>. A pesar de estar inmersos actualmente en una profunda y larga crisis económica, no debemos de olvidar que la SP debe ser un reto y una prioridad para todos los profesionales sanitarios.

La aparición de eventos adversos (EA) es una dura realidad que acontece en la sanidad, prueba de ella son la multitud de estudios que

se han publicado a lo largo de las últimas décadas<sup>2-5</sup>. Una cultura positiva sobre SP en las instituciones sanitarias se perfila como uno de los requisitos esenciales para evitar en lo posible la aparición de EA y así poder aprender de los errores de forma proactiva y rediseñar los procesos de forma que disminuya la probabilidad de que los errores vuelvan a producirse<sup>6</sup>. Por ello, la creación de una cultura de seguridad se considera que es el primer paso para lograr la mejora de la SP y constituye la primera práctica de seguridad recomendada por diversas organizaciones sanitarias, como el *National Quality Forum* (NQF)<sup>7</sup> estadounidense y el británico *National Health Service* (NHS), tal y como se expuso en su conocido documento "La seguridad del paciente en 7 pasos"<sup>8</sup>. NQF señaló, asimismo, la medición de la cultura de seguridad como recomendación capital<sup>9,10</sup>. De hecho, la Agencia de Calidad del Sistema Na-

cional de Salud (SNS) también ha destacado la importancia de la medición de la cultura de seguridad, estableciéndola como indicador de buenas prácticas<sup>10,11</sup>.

Para poder medir la cultura de SP de las organizaciones, identificar aspectos de mejora y monitorizar su evolución, la *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) diseñó un cuestionario denominado "*Hospital Survey on Patient Safety Culture*" (HSOPS)<sup>6,12</sup>.

El objetivo del presente trabajo fue conocer la cultura sobre SP percibida por el personal sanitario.

## Método

Estudio piloto descriptivo transversal realizado en un hospital de nivel-II (febrero-marzo 2012). La población de estudio comprendió personal sanitario del Servicio de Farmacia Hospitalaria (SFH) y de la Unidad de Corta Estancia de Medicina Interna (UCEMI). Se empleó la versión española del HSOPS, validada por el Ministerio de Sanidad (MS), en colaboración con la Universidad de Murcia<sup>12</sup>. La encuesta fue entregada personalmente o bien a través de la Supervisora de Enfermería, junto con una carátula explicando la finalidad de la misma. El cuestionario era auto-administrado, voluntario y anónimo, y se mantuvo la confidencialidad de los datos. En cuanto a su diseño, contenía 42 ítems (escala *likert* de 5 grados) englobados en 12 dimensiones:

1. Frecuencia de eventos notificados (3 ítems).
2. Percepción de seguridad (4 ítems).
3. Expectativas y acciones de la dirección/supervisión de la Unidad/Servicio que favorecen la seguridad (4 ítems).
4. Aprendizaje organizacional/mejora continua (3 ítems).
5. Trabajo en equipo en la Unidad/Servicio (4 ítems).
6. Apertura en la comunicación (3 ítems).
7. Retroalimentación y comunicación sobre errores (3 ítems).
8. Respuesta no punitiva a los errores (3 ítems).
9. Dotación de personal (4 ítems).
10. Apoyo de la Dirección del Hospital en la seguridad del paciente (3 ítems).

11. Trabajo en equipo entre unidades (4 ítems).

12. Problemas en cambios de turno y transiciones entre servicios/unidades (4 ítems).

Además de las preguntas tipo *likert*, el cuestionario disponía de un ítem general sobre la calificación que cada personal otorgaba a la SP (escala 1:10) y de una pregunta acerca del número de EA notificados por escrito durante el año previo. Por último, el cuestionario incluía variables socio-profesionales (tiempo trabajado en la profesión, en el hospital y en el servicio, horas trabajo/semanales, categoría profesional, servicio, vacunación gripe año previo) y una pregunta de respuesta abierta para comentarios.

Para el registro de los datos se diseñó una base de datos (Microsoft Office Excel®), empleándose el programa SPSS® v.15.0 para su procesamiento estadístico, siguiendo la metodología propuesta por AHRQ<sup>6</sup>. De este modo, para facilitar el análisis de frecuencias de las respuestas, éstas se recodificaron en 3 categorías: negativa (R-) [muy en desacuerdo/en desacuerdo/raramente/nunca], neutral [a veces, ni de acuerdo ni en desacuerdo] y positiva (R+) [de acuerdo/casi siempre/ siempre/muy de acuerdo], analizándose por dimensiones, y el ítem sobre EA se dicotomizó: ninguno/alguno. Se realizó un análisis estadístico descriptivo: media, desviación estándar e intervalo de confianza (IC) [variables cuantitativas] y frecuencias y/o porcentajes [variables cualitativas]. También se llevó a cabo un análisis bivalente entre variables socio-profesionales (servicio, años profesión y categoría profesional) y los ítems de EA y clima de SP percibido mediante prueba de chi-cuadrado (variables cualitativas) y análisis de la varianza (variables cuantitativas) de un factor (ANOVA).

## Resultados

Se entregaron un total de 36 cuestionarios, de los que se analizaron 25, obteniéndose un grado de participación de 69,4 %. En la tabla 1 se muestra el perfil socio-profesional de los encuestados. Las dos dimensiones mejor valoradas fueron (% R+): "Expectativas y acciones de la dirección/supervisión del Servicio que favorecen la SP" (79%) y "Trabajo en equipo en la Unidad/Servicio" (71,72%); mientras que las

**Tabla 1**  
**Variables socio-profesionales**

Variables socio-profesionales (n= 25)		
Servicio	SFH	60%
	UCEMI	40%
Categoría profesional	No facultativo (DUE, auxiliar de enfermería)	33,3%
	Farmacéutico	41,7%
	Médico	25%
Tiempo trabajado (años): a) profesión	0-5	27,3%
	6-10	9,1%
	>10	63,6%
b) hospital	0-5	50%
	6-10	8,3%
	>10	41,7%
c) servicio	0-5	39,1%
	6-10	34,8%
	>10	26,1%
Horas/semana	<20h	0%
	21-39h	76%
	>40h	24%
Vacuna gripe	Si	12,5%
	No	87,5%

peor valoradas (% R-): "Apoyo de la gerencia del hospital" (46,67%) y "Dotación de personal" (45,33%) (Tabla 2). Aproximadamente, tan sólo la tercera parte (36%) de los profesionales refirió haber notificado algún EA. De forma global, la SP adquirió una puntuación de 7,32 (1,63) [IC95% 6,65-7,99], rango: 4-10, calificando el 68% de los sanitarios con notable o sobresaliente a la SP.

Tras el análisis bivalente (Tabla 3), se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre EA notificados y servicio, tiempo trabajado en la profesión y categoría profesional. El personal que notificó más EA fue aquel con un tiempo trabajado entre 6-10 años y

farmacéutico. Se hallaron diferencias no estadísticamente significativas, aunque notables, entre clima de SP percibido y servicio. El personal del SFH puntuó con 7,8 (1,38) [IC95%: 7,04-8,56] versus UCEMI, con 6,6 (1,78) [IC95%: 5,33-7,87]. En cuanto a la profesión, el personal no facultativo refirió tener una mayor cultura de seguridad 8,25 (2,12) [IC95% 6,48-10] versus farmacéutico 7 (0,82) [IC95% 6,42-7,58], siendo el médico el que peor puntuó a la SP 6,33 (1,37) [IC95% 6,57-7,93].

### Discusión

El presente trabajo permite conocer la situación sobre la cultura sobre SP percibida por una muestra de personal sanitario, además de proporcionar información sobre el hábito de notificación de EA. Las encuestas permiten identificar los problemas, puntos fuertes y áreas de mejora, así que pueden ser el punto de partida para trabajar en aquellos aspectos

de mejora en SP. Existen en la literatura biomédica diversos cuestionarios para evaluar el clima de SP percibido por los sanitarios, como *Safety Attitudes Questionnaire*, pero se eligió HSOPS por ser una herramienta validada, con un riguroso proceso de construcción previo y amplia experiencia de utilización en EEUU y en nuestro país<sup>6</sup>. Además, se han referenciado en la literatura otras experiencias similares sobre la medición del clima de SP en el ámbito hospitalario<sup>10,13,14</sup> empleando dicha encuesta.

La tasa de respuesta obtenida en nuestro estudio piloto, cercana al 70%, fue bastante superior al estudio dirigido por el MS<sup>6</sup> (40%), pero similar al estudio realizado en Granada,

**Tabla 2**  
**Resultados por dimensiones**

Resultados de la encuesta HSOPS por dimensiones			
	R + (%)	Neutras (%)	R - (%)
1. Frecuencia EA notificados	70,7%	25,3%	4%
2. Percepción de seguridad	41%	20%	39%
3. Expectativas y acciones de la dirección/ supervisión de la Unidad/Servicio que favorecen la seguridad	79%	9%	12%
4. Aprendizaje organizacional/mejora continua	61,3%	21,3%	17,3%
5. Trabajo en equipo en la Unidad/Servicio	71,7%	15,2%	13,1%
6. Apertura en la comunicación	42,7%	36%	21,3%
7. Retroalimentación y comunicación sobre errores	54,7%	26,7%	18,7%
8. Respuesta no punitiva a los errores	60%	16%	24%
9. Dotación de personal	37,3%	17,3%	45,3%
10. Apoyo de la Dirección del Hospital en la seguridad del paciente	22,7%	30,67%	46,7%
11. Trabajo en equipo entre unidades	45%	18,00%	12%
12. Problemas en cambios de turno y transiciones entre servicios/unidades	37,4%	17,2%	37,4%

R- : muy en desacuerdo/en desacuerdo/raramente/nunca; Neutras: a veces, ni de acuerdo ni en desacuerdo; R +: de acuerdo/casi siempre/ siempre/ muy de acuerdo.

en el Hospital Virgen de las Nieves (62,8%)<sup>13</sup>, aunque se mantuvo dentro del rango descrito en la literatura (40-90%)<sup>10,14</sup>. Este dato, probablemente, podría estar sesgado, en primer lugar, por la reducida población de estudio y, en segundo lugar, por el contacto directo entre el investigador principal y los profesionales sanitarios, ya que este proyecto se llevó a cabo en dos servicios de un hospital general. Se eligió la UCEMI como servicio clínico de estudio, además del SFH, debido a que había un farmacéutico responsable de un programa de Atención Farmacéutica integrado en el equipo interdisciplinar. La presencia de un farmacéutico pudo sesgar, tanto la tasa de respuesta, como los resultados de la misma; quizás si se hubiese incluido otro servicio en el que no estuviese presente un farmacéutico los resultados podrían haber sido distintos.

Los resultados de este trabajo nos muestran que sí que existe cierta cultura sobre SP ya que la calificación global media resultó 7,32; valor

que se asemeja a los obtenidos en los estudios respectivos del MS (7)<sup>6</sup>, Hospital Virgen de las Nieves (6,57)<sup>13</sup> y Servicios de Urgencias (6,1)<sup>10</sup>. Es destacable el hecho de que la cultura sobre SP fuera mayor, en nuestro estudio, en el SFH que en la unidad médica y también fuera diferente según categoría profesional, siendo el personal no facultativo (auxiliares de enfermería y enfermería) el que más alto calificó el ítem global de SP.

En cuanto a las dimensiones mejor valoradas, recordemos que fueron "expectativas/acciones de los responsables de la unidad que favorecen la SP" y "trabajo en equipo en la unidad. Es cierto que una dimensión de la cultura muy importante tiene que ver con las actitudes y comportamiento de los responsables frente al tema de la SP. En general, tanto en el SFH como en la UCEMI, la percepción es que desde las jefaturas se realizan acciones para promover la SP. También esta dimensión figura entre las más puntuadas en el estudio nacional<sup>6</sup>, con una

**Tabla 3**  
**Pruebas de significación estadística**

Análisis bivariante					
Variable socio-profesional		Cultura de seguridad		Notificación EA	
		Media (desviación estándar) IC 95%	Significación (1)	Frecuencias (%) Alguno (n=9)	Significación (2)
Servicio Clínico	SFH	7,8 (1,38) IC95% 7-8,6	p=0,069	53,3%	p=0,034
	UCEMI	6,6 (1,78) IC95% 5,3-7,9		10%	
Años profesión	0-5	6,7 (0,82) IC95% 5,8-7,5	p=0,705	66,7%	p=0,035
	6-10	7,5 (0,71) IC95% 6,7-8,2		100%	
	>10	7,3 (1,9) IC95% 6,2-8,4		21,4%	
Profesión	No facultativo	8,3 (2,12) IC95% 6,5-10	p=0,068	12,5%	p=0,001
	Farmacéutico	7 (0,82) IC95% 6,4-7,6		80%	
	Médico	6,3 (1,37) IC95% 6,6-7,9		37,5%	

(1) ANOVA; (2) *chi-cuadrado con correcciones de Fisher*.

calificación de 61,8% (R+), pero a diferencia, en nuestro caso particular, hay que resaltar que esta dimensión sí que podría considerarse como fortaleza, de acuerdo a la clasificación propuesta por AHRQ [ $\geq 75\%$  R+ a preguntas formuladas en positivo o  $\geq 75\%$  R- a preguntas formuladas en negativo], al alcanzar 79% (R+).

La segunda de las dimensiones mejor valoradas, que hace referencia al trabajo en equipo dentro de la unidad, alcanzó valores desde 68%, en el estudio realizado en el ámbito de los Servicios de Urgencia Hospitalaria<sup>10</sup>, hasta 87% en un estudio llevado a cabo en el Hospital Padre Hurtado<sup>14</sup>, en el que se le consideró fortaleza.

En cuanto a las dimensiones peor valoradas, también ocurre algo similar. En la bibliografía de referencia<sup>10,13</sup> la puntuación obtenida acerca de la opinión de los profesionales sanitarios sobre la dotación de recursos humanos en los servicios clínicos comprende un inter-

valo de valores entre 52-71,9%, rango dentro del cual se sitúa nuestro resultado. La segunda dimensión peor calificada en nuestro proyecto, que versa sobre el apoyo de la gerencia del hospital en el campo de la SP, se asemeja al resultado obtenido en el estudio realizado en el hospital granadino<sup>13</sup> (73,8%), ya que en los trabajos de Saturno *et al* y Roqueta *et al*<sup>10</sup> esta dimensión alcanzó puntuaciones menores, 45,5% y 47%, aproximadamente, resultando, por tanto, mejor valoradas.

Es de destacar la gran valoración de la dimensión "respuesta no punitiva a los EA" que en el análisis llevado a cabo en el Hospital Padre Hurtado alcanzó una media de 63%; además, sólo 40% de los encuestados refirió no haber reportado EA. En el resto de estudios, dicha dimensión no obtuvo tanta puntuación.

Referente al hábito de notificar EA, todavía sigue siendo una práctica que necesita mejo-

rar. En nuestro estudio, el 64% de los profesionales encuestados afirmó no haber notificado ningún EA durante el año previo; este valor fue mayor en el estudio del MS (77,8%) e incluso en el hospital granadino, en el que Skodova *et al.* estimaron dicha cifra en 90,2%<sup>13</sup>. El análisis bivalente puso de manifiesto que existían diferencias estadísticamente significativas entre EA notificados y servicio: siendo el farmacéutico, con un cierta experiencia laboral, el profesional sanitario que notificó algún EA.

Las principales limitaciones de este estudio fueron su reducido tamaño muestral, el sesgo de la no respuesta y su poca especificidad para personal del SFH. Referente a la primera limitación, hubiera sido deseable realizar la encuesta en un mayor número de servicios y/o unidades clínicas para así lograr un mayor tamaño muestral y poder obtener resultados con más potencia estadística con el fin de realizar intervenciones farmacéuticas para mejorar la Seguridad del Paciente en lo que respecta a la farmacoterapia en el ámbito hospitalario. La poca especificidad de la encuesta para personal del SFH es otra de las limitaciones con cierta importancia, ya que no siempre se tiene un contacto directo con el paciente y en muchos de los ítems se preguntaba teniendo en cuenta ese aspecto. Para cubrir este problema, actualmente AHRQ dispone de una encuesta específica para conocer la cultura sobre SP en Farmacias, aunque en el ámbito comunitario<sup>15</sup>. Sería interesante poder disponer de una herramienta exclusiva para medir la cultura de seguridad en los SFH.

## Conclusiones

La atención sanitaria está ligada al riesgo de error. Hemos de ser capaces de aprender de la experiencia obtenida para recorrer un largo camino de iniciativas, dentro de la perspectiva de un equipo interdisciplinar e implicando al propio paciente, para fomentar y participar en los programas de seguridad y así adquirir una buena cultura de SP, la cual es clave y fundamental para disminuir la probabilidad de aparición de EA.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## Bibliografía

1. World Health Organization. World Health Alliance for Patient Safety, Forward Programme. Geneve: World Health Organization, 2004.
2. Estudio nacional sobre los efectos adversos ligados a la hospitalización: ENEAS 2005. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006. [Consultado 16/08/2013]. Disponible en: <http://www.seguridaddelpaciente.es/resources/contenidos/castellano/2006/ENEAS.pdf>.
3. Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria de salud. APEAS. Ministerio de Sanidad y Consumo.; 2008. [Consultado 16/08/2013]. Disponible en: <http://www.seguridaddelpaciente.es/resources/contenidos/castellano/2008/APEAS.pdf>.
4. Estudio EARCAS. Eventos adversos en residencias y centros asistenciales sociosanitarios. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011. [Consultado 16/08/2013]. Disponible en: <http://www.seguridaddelpaciente.es/resources/documentos/earcas.pdf>.
5. Estudio IBEAS. Prevalencia de efectos adversos en hospitales de Latinoamérica. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2010 [Consultado 16/08/2013]. Disponible en: [http://www.seguridaddelpacienteyenfermero.com/docs/estudios/estudio\\_02.pdf](http://www.seguridaddelpacienteyenfermero.com/docs/estudios/estudio_02.pdf).
6. Análisis de la cultura sobre seguridad del paciente en el ámbito hospitalario del Sistema Nacional de Salud Español. Agencia de calidad del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Política Social, 2009. [Consultado 09/09/2013]. Disponible en: [http://www.seguridaddelpaciente.es/resources/contenidos/castellano/2009/Analisis\\_cultura\\_SP\\_ambito\\_hospitalario.pdf](http://www.seguridaddelpaciente.es/resources/contenidos/castellano/2009/Analisis_cultura_SP_ambito_hospitalario.pdf).
7. The National Quality Forum. Safe Practices for Better Health Care. A Consensus report. Washington: NQF, 2003.
8. Agencia Nacional para Seguridad del Paciente (NPSA), Sistema Nacional de Salud (NHS). La seguridad del paciente en 7 pasos. Madrid. Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de

- Sanidad y Consumo; 2005. [Consultado 09/09/2013]. Disponible en: [http://www.sefh.es/carpetasecretario/7\\_PASOS.pdf](http://www.sefh.es/carpetasecretario/7_PASOS.pdf).
9. The National Quality Forum. *Safe Practices for Better Health Care*, 2006. Update. Washington: NQF, 2007.
  10. Roqueta F, Tomás S, Chanovas MR. Cultura de seguridad del paciente en los servicios de urgencias: resultados de su evaluación en 30 hospitales del Sistema Nacional de Salud español. *Emergencias* 2011;23:356-364.
  11. Construcción y Validación de Indicadores de buenas prácticas sobre Seguridad del Paciente. Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. [Consultado 21/11/2013]. Disponible en: <http://www.mssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/construccionValidacionIndicadoresSeguridadPaciente.pdf>.
  12. Cuestionario sobre Seguridad de los Pacientes: Versión Española adaptada de Hospital Survey on Patient Safety Culture (Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005. [Consultado 21/11/2013]. Disponible en: <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/CuestionarioSeguridadPacientes1.pdf>.
  13. Skodová M, Velasco MJ y Fernández MA. Opinión de los profesionales sanitarios sobre seguridad del paciente en un hospital de primer nivel. *Rev Calid Asist* 2011;26(1):33-38.
  14. Análisis de la Cultura sobre Seguridad del Paciente en el hospital Padre Hurtado. [Consultado 21/11/2013]. Disponible en: [http://www.supersalud.gob.cl/observatorio/575/articles-6440\\_EstudioHPH.pdf](http://www.supersalud.gob.cl/observatorio/575/articles-6440_EstudioHPH.pdf).
  15. Community Pharmacy Survey on Patient Safety Culture [Consultado 21/11/2013]. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/qual/patientsafetyculture/pharmsurindex.htm>.

# Control de calidad en la preparación de test de aliento para el diagnóstico de malabsorción de glúcidos

Rev. O.F.I.L. 2014, 24;4:251-256

Fecha de recepción: 30/06/2014 - Fecha de aceptación: 11/09/2014

ALONSO HERREROS JM<sup>1</sup>, ZINK LORRE N<sup>2</sup>

1 Especialista en Farmacia Hospitalaria. Especialista en Farmacia Industrial y Galénica. Facultativo Especialista de Área. Hospital Los Arcos Mar Menor. San Javier (Murcia) España

2 Licenciada en Farmacia. Becaria de Investigación. Departamento de Química Orgánica. Universidad Miguel Hernández. Alicante. España

*Presentado parcialmente en el 57 Congreso de la SEFH (Bilbao, 2-5 octubre 2012).*

## Resumen

**Objetivos:** El análisis de las sustancias volátiles que se exhalan con el aliento es una prometedora técnica diagnóstica no invasiva, especialmente en patologías del tracto gastrointestinal. En el caso del diagnóstico de la malabsorción de azúcares, tras la administración de una dosis de estos productos (sorbitol, xilosa, fructosa, glucosa o lactosa) se producen su fermentación por la flora saprófita del intestino por lo que se puede detectar en el aliento H<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub> o CO<sub>2</sub>.

El aseguramiento de la calidad de las preparaciones que se usan en estos test –que suelen realizarse en farmacia– es esencial dado el riesgo para el paciente que tendría un error en el diagnóstico. En el presente trabajo presentamos un procedimiento analítico rápido y eficiente para aplicar en el producto final de la preparación, antes de la liberación de lotes.

**Método:** Revisión bibliográfica de técnicas de identificación y propiedades químicas que permitiesen la diferenciación de los productos implicados.

**Resultados:** Se desarrolla un procedimiento combinando la determinación de puntos de fusión con pruebas colorimétricas.

**Conclusiones:** El procedimiento establecido permite el control de calidad del producto terminado de forma rápida y eficiente. Es necesario ir desarrollando técnicas de control de calidad sobre el producto final para ir incrementando la calidad de las preparaciones realizadas en los hospitales. La determinación del punto de fusión, a pesar de ser obligatoria en los servicios y oficinas de farmacia que se dedican a la formulación, es una técnica con limitaciones a la hora de realizar controles de calidad.

**Palabras clave:** Test de aliento, control de calidad, punto de fusión, test colorimétricos, malabsorción.

---

## Correspondencia:

José María Alonso Herreros  
Hospital Los Arcos Mar Menor  
Paraje Torre Octavio, 54  
30739 Pozo Aledo, San Javier (Murcia)  
Correo electrónico: Josem.alonso@carm.es



# Quality control in the preparation of breath test for the diagnosis of glucides malabsorption

## Summary

**Objectives:** Analysis of volatile substances in exhaled breath is a promising noninvasive diagnostic technique, especially in diseases of the gastrointestinal tract. In the case of diagnosis of malabsorption of glucides, after administration of a dose of these (sorbitol, xylose, fructose, glucose or lactose), fermentation products produced by saprophytic intestinal flora ( $H_2$ ,  $CH_4$  or  $CO_2$ ) are detectable in the breath.

The quality assurance of the preparations used in these tests -often made in pharmacy- is essential given the risk to the patient would have an error in diagnosis.

In this paper we present a fast and efficient analytical procedure to apply in the final product before batch release.

**Method:** A review of identification techniques and chemical properties that allowed the differentiation of the products involved.

**Results:** A method combining melting point determination with colorimetric test is developed.

**Conclusions:** The method developed allows quality control of the finished product quickly and efficiently. It is necessary develop techniques for quality control of the final product, to increase the quality of the preparations made in hospitals. The determination of the melting point is a technique with limitations in performing quality controls, although in Spain the pharmacies and hospital pharmacy services accredited for compounding medicines have a legal obligation to have it available.

**Key Words:** Breath tests, quality assurance, melting point, colorimetric assay, malabsorption.

## Introducción

Los test de aliento son un prometedor campo para el diagnóstico no invasivo de un gran número de enfermedades<sup>1</sup>. Básicamente se trata de la detección de compuestos volátiles en el aliento con técnicas de alta sensibilidad y exactitud como la cromatografía de gases. En ocasiones, estos compuestos volátiles proceden de la administración oral previa de algún agente diagnóstico.

Entre otros usos se puede utilizar como una prueba funcional digestiva para estudiar síndromes de malabsorción primaria y secundaria de diferentes azúcares<sup>2,3</sup>. Al paciente se le administra una dosis del producto en cuestión (sorbitol, xilosa, fructosa, glucosa o lactosa) generalmente disuelta en agua. Si presenta un problema de malabsorción, el azúcar permanecerá en la luz del tracto digestivo, las bacterias saprófitas del mismo lo fermentarán y

habrá liberación de  $H_2$ ,  $CH_4$  y  $CO_2$ , que se podrán detectar mediante gasometría en el aliento.

Las dosis son preparadas en el servicio de farmacia a partir de la sustancia pura, calidad farmacéutica. Dada la frecuencia de uso (Tabla 1), y las posibles consecuencias para el paciente de un error diagnóstico, se planteó la necesidad de establecer un control de identidad del azúcar antes de la liberación de los lotes de las distintas preparaciones. De esta forma se pretende asegurar la ausencia de errores de etiquetado o identificación durante el proceso de elaboración, y acercar la calidad de la elaboración de preparados hospitalarios a la calidad que ofrece la industria farmacéutica.

Este control de identidad -de una forma ideal- debería de reunir las siguientes características:

**Especificidad:** Había que diferenciar 5 azúcares que son similares entre sí.

**Fiabilidad:** Que siempre dé los mismo resultados y que no varíe con el personal que realiza el test.

**Sencillez:** Que pueda ser realizado por personal técnico y no precise de personal facultativo.

**Económico:** Para optimizar los recursos.

**Rapidez:** Dadas las limitaciones del espacio de almacenamiento en el área de elaboración que no permite disponer de espacio suficiente para la inmovilización de grandes lotes durante largos periodos.

El objetivo del presente trabajo es presentar el desarrollo del procedimiento de identificación de azúcares como control de calidad, previo a la liberación de los lotes, de los preparados utilizados en los test de aliento.

## Material y métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica de las características químicas y de las reacciones de identificación de los azúcares implicados<sup>4,5,6</sup>. Para las pruebas realizadas se emplearon los mismos productos que en la práctica clínica habitual: sorbitol, xilosa, fructosa, glucosa y lactosa proporcionados por ACOFARMA SA (Barcelona, España). El orcinol, resorcinol, el cloruro férrico y el ácido clorhídrico necesarios para la preparación de los reactivos de Bial y Seliwanoff se obtuvieron de PANREAC SA (Barcelona, España).

Para la determinación del punto de fusión se utilizó un equipo SMP101Ud digital, con temperatura de trabajo +5 a 300°C, con resolución de 1°C proporcionado por GUINAMA SLU (Valencia, España).

## Resultados

Dados los requisitos propuestos el uso de técnicas de identificación como espectroscopía infrarroja o cromatografías quedaron descartadas desde el primer momento.

Ya que en España se exige a los servicio de farmacia disponer de un equipo de determinación de punto de fusión<sup>7</sup>, se intentó diferenciar los azúcares mediante esta técnica. Como se puede observar en la tabla 2 hay puntos de fusión similares dos a dos (fructosa/sorbitol y

**Tabla 1**  
**Lotes y unidades de los distintos test de aliento preparados anualmente**

Test de aliento	Lotes anuales	Unidades anuales
Fructosa 25 g	12	275
Glucosa 75 g	6	180
Lactosa 25 g	15	350
Xilosa 25 g	5	100

xilosa/glucosa) por lo que dicha técnica no sería suficientemente fiable para los objetivos planteados.

De forma parecida la diferencia de solubilidades en disolventes orgánicos e inorgánicos tampoco se mostró suficientemente sensible en las pruebas realizadas.

Los azúcares implicados, al ser de distintas familias químicas (aldosas, cetosas...) si que podrían diferenciarse por reacciones colorimétricas. Entre las reacciones de este tipo que se producen en los azúcares se pueden citar:

### 1. Reacción de Molisch

Pone de manifiesto la presencia de carbohidratos en una muestra. Se basa en la acción hidrolizante y deshidratante del ácido sulfúrico sobre los hidratos de carbono. En dicha reacción el ácido sulfúrico cataliza la hidrólisis de los enlaces glucosídicos de la muestra y la deshidratación a furfural (en las pentosas) o hidroximetilfurfural (en las hexosas).

### 2. Reacción de Benedict

Esta reacción es específica para azúcares con grupo reductores libres (C=O). Todos los monosacáridos poseen un grupo reductor libre. Los disacáridos maltosa y lactosa tienen grupos reductores libres, pero la sacarosa no los posee, ya que se pierden los grupos reductores de sus componentes cuando ésta es formada.

Se basa en la capacidad del carbohidrato de reducir el Cu<sup>2+</sup> en un medio alcalino. Este Cu<sup>1+</sup> se oxida y precipita en forma de Cu<sub>2</sub>O, lo que proporciona la coloración positiva de la reacción. La coloración dependerá de la concentración de óxido de cobre y ésta a su vez

**Tabla 2**  
**Características químicas de los azúcares implicados en los test de aliento**

Azúcar	Descripción	Tipo de azúcar	Punto de fusión (°C)	Solubilidad	Reacción colorimétrica
Fructosa	Polvo blanco	Cetohexosa	107	Soluble en agua	Si (Seliwanoff)
Xilosa	Polvo blanco	aldopentosa	145-155	1g en 0.8 ml de agua. Piridina y alcohol caliente	Si (Bial)
Sorbitol	Polvo blanco	polialcohol	102	Soluble en disolventes orgánicos: metanol, isopropanolol, butanol	no
Glucosa	Polvo blanco	hexosa	143	1g en 1ml de agua	no
Lactosa	Polvo blanco	disacárido	>200	Insoluble en cloroformo y éter. Poco soluble en alcohol. 1g en 5 ml de H <sub>2</sub> O	no

de la reducción del cobre; va desde verde, amarillo, anaranjado o rojizo, dependiendo de la coloración.

### 3. Reacción de Seliwanoff

Los carbohidratos se clasifican como cetosas o aldosas. Vale decir, que las cetosas en el carbono 2 tienen una función cetona, que en presencia de un ácido fuerte producen rápidamente derivados furfúricos que reaccionan con resorcina que está contenido en el reactivo de Seliwanoff. La sacarosa (un disacárido formado por glucosa y fructosa) y la inulina (un polisacárido de la fructosa) dan positiva la reacción, ya que el HCl del reactivo provoca en caliente la hidrólisis del compuesto liberando fructosa (responsable de la reacción positiva).

### 4. Ensayo de Barfoed

Esta prueba permite diferenciar entre monosacáridos y disacáridos reductores, también contiene ión cúprico que se reduce hasta óxido cuproso más rápidamente con los monosacáridos que con los disacáridos.

### 5. Ensayo con Lugol

El reactivo de Lugol que contiene una mezcla de yodo y yoduro, permite reconocer polisacáridos, particularmente el almidón por la formación de una coloración azul violeta intensa y el glicógeno y las dextrinas por formación de coloración roja.

### 6. Ensayo de Bial

Es una prueba específica para pentosas. Por la formación de una coloración verde botella

brillante que se produce con el reactivo de Bial, que contiene orcinol y cloruro férrico en ácido clorhídrico.

### 7. Ensayo Fenilhidrazina

Es una prueba para distinguir osas (y oligosacáridos). Los carbohidratos que solo se diferencian en sus átomos de carbono 1 y/o 2 darán la misma osazona, como es el caso de la glucosa y la fructosa, que son isómeros de función.

Al comprobar estas reacciones y los azúcares implicados podemos comprobar que ninguna de ellas, o una combinación de ellas nos es útil para diferenciar todos los azúcares implicados en los test de aliento. Es por ello que se necesita combinar la determinación del punto de fusión con alguna de estas técnicas para asegurarnos la correcta y rápida identificación del producto.

Para ello se establece el siguiente procedimiento (Gráfico 1):

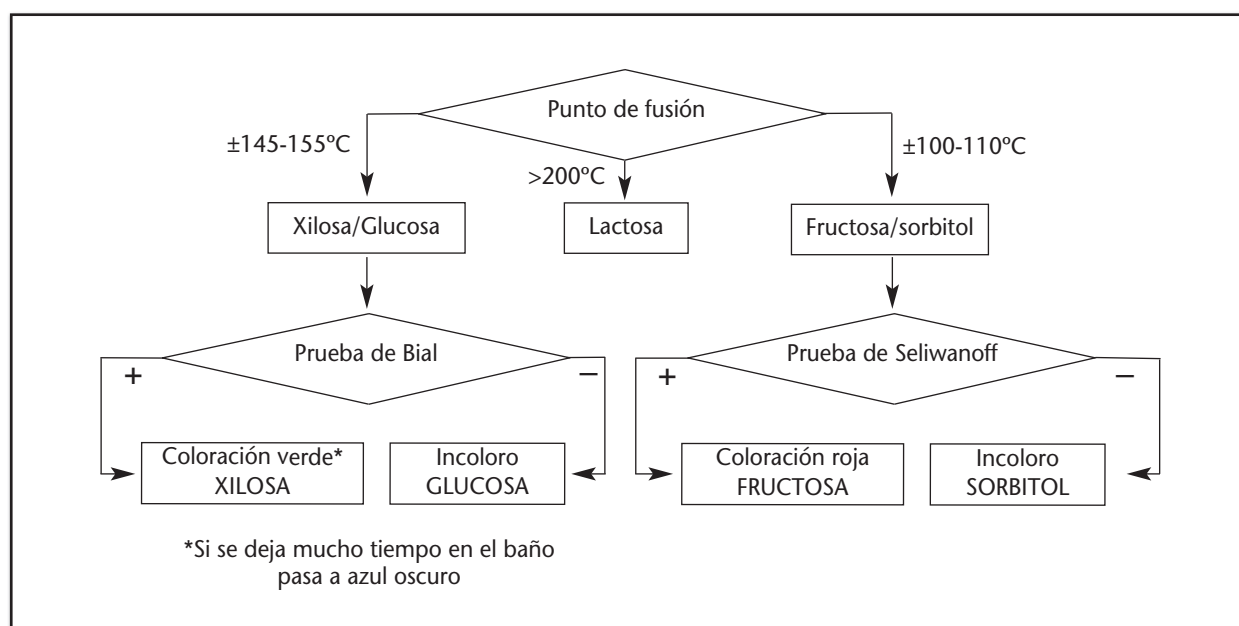
El primer paso sería hacer el punto de fusión de cualquiera de las muestras a analizar.

Con esto diferenciamos la lactosa que tiene un punto mucho más alto que los demás (llega a caramelizar antes de fundirse).

Los 4 azúcares restantes tienen puntos de fusión similares 2 a 2. En la práctica podríamos diferenciar con esta técnica la fructosa y el sorbitol (pf +/- 100-110) de la glucosa y la xilosa (pf +/-145-155).

Luego mediante la prueba de Seliwanoff, específico para cetosas, diferenciamos la fruc-

**Gráfico 1**  
**Árbol de decisión para el control de calidad del producto final**  
**para la realización de test de aliento**



tosa del sorbitol, y con la de Bial, específico para las pentosas, la xilosa de la glucosa.

Para realizar la prueba de Bial se toman muestras de azúcar que pueda ser xilosa o glucosa (punto de fusión 140-150°C). A 1 ml del reactivo se le añade una pequeña cantidad del producto a estudiar (menos del 10% del volumen del reactivo). Se calienta al baño maría (100°C). Tras unos minutos (entre 3 y 10), si se vuelve verde la muestra es xilosa, si no cambia de color es glucosa. Con el tiempo el verde pasa a ser azul oscuro.

Para realizar la prueba de Seliwanoff se toman muestras del producto que podría ser fructosa o sorbitol (punto de fusión entre 100-110°C). A un ml de reactivo se le añade una pequeña cantidad del azúcar a identificar (menos del 10% del volumen del reactivo). Se calienta al baño maría (100°C). Tras 5-10 minutos, si se vuelve rojo la muestra contiene fructosa, si no cambia de color estaremos ante sorbitol

#### **Elaboración de reactivos**

**Preparación del reactivo de Bial:**

Se añaden 300 ml de HCl concentrado en 250 ml de agua destilada, (nunca hacer en sentido inverso). Añadir 1.5 g de orcinol y 8 gotas de cloruro férrico al 1%.

**Preparación del reactivo de Seliwanoff:**

Se disuelven 0.5 g de resorcinol en 100 ml de agua destilada. A 3 ml de esta disolución le añadimos 12 ml de HCl concentrado. Una vez mezclado le añadimos agua destilada c.s.p 35 ml.

Ambos reactivos se consideran estables durante un año. En caso de duda se puede comprobar su estado realizando la reacción con un azúcar conocido y comprobando la coloración obtenida. En su conservación se debe considerar su contenido ácido.

#### **Conclusiones**

El procedimiento propuesto cumple los requisitos establecidos, y permite la rápida identificación de los azúcares empleados en los test de aliento, por lo que posibilita un control de calidad sobre el producto terminado que asegura la ausencia de errores de etiquetado o de preparación.

Es necesario ir incorporando este tipo de controles sobre los productos terminados en farmacia hospitalaria, para ir mejorando en el aseguramiento de la calidad e ir aproximándonos a los niveles de la calidad industrial.

Por último, es necesario señalar las limitaciones prácticas de la determinación de punto

de fusión –técnica que la legislación española obliga a tener disponible en los servicios y oficinas de farmacia que realicen formulas magistrales– para identificar sustancias.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

### Bibliografía

1. Lourenço C, Turner C. Breath Analysis in Disease Diagnosis: Methodological Considerations and Applications. *Metabolites* 2014,4,465-498
2. Cammarota G, Tondi P, Pola P, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Abnormal breath tests to lactose, fructose and sorbitol in irritable bowel syndrome may be explained by small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Jun 1;21(11):1391-5.
3. Goebel-Stengel M, Stengel A, Schmidt-mann M, Voort Iv, Kobelt P, Mönnikes H. Unclear abdominal discomfort: pivotal role of carbohydrate malabsorption. *J Neurogastroenterol Motil.* 2014 Apr 30;20(2):228-35.
4. The Merck Index. <http://www.rsc.org/Publishing/Merckindex/Online.asp> (última consulta junio 2014).
5. Real Farmacopea Española. <http://extranet.boe.es/index.php?referer=/farmacopea/index.php> (última consulta junio 2014).
6. Farmacopea Europea. <http://online6.edqm.eu/spanish7/>(última consulta junio 2014).
7. Capítulo 2. Apartado 2.2.5. Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales. *Boletín Oficial del Estado.* 16 de Marzo de 2001. página 9753.

# Perfil de utilización y toxicidad asociada a raltitrexed en monoterapia en pacientes con cáncer colorrectal

Rev. O.F.I.L. 2014, 24;4:257-265

Fecha de recepción: 27/07/2014 - Fecha de aceptación: 06/10/2014

RAMÍREZ ROIG C<sup>1</sup>, VELASCO COSTA J<sup>2</sup>, OLMOS JIMÉNEZ R<sup>3</sup>, MUÑOZ CONTRERAS MC<sup>1</sup>, VICENTE SÁNCHEZ S<sup>1</sup>,  
DÍAZ-CARRASCO MS<sup>4</sup>

1 Licenciada/o en Farmacia. FIR. Farmacia Hospitalaria

2 Especialista en Farmacia Hospitalaria. Doctor en Farmacia

3 Especialista en Farmacia Hospitalaria

4 Doctora en Farmacia. FEA. Servicio de Farmacia

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España

## Resumen

**Introducción:** La indicación más aceptada de raltitrexed es el cáncer colorrectal avanzado cuando existe contraindicación para fluoropirimidinas. El objetivo de este estudio fue valorar la utilización de raltitrexed en monoterapia en pacientes con cáncer colorrectal, en el ámbito de la práctica clínica asistencial, así como describir su toxicidad.

**Métodos:** Estudio observacional, retrospectivo, de los pacientes tratados con raltitrexed en monoterapia, entre enero de 2010 y diciembre de 2012, en un hospital de tercer nivel. Se registraron las siguientes variables: edad, sexo, peso, talla, superficie corporal, ECOG, función renal y reacciones adversas, según los Common Toxicity Criteria versión 3.0.

**Resultados:** Se incluyeron 27 pacientes (18 varones y 9 mujeres), con una mediana de edad de 68 años. Se utilizó en adyuvancia en 3 pacientes, donde el 5-FU estaba contraindicado; en 2ª línea en 2 pacientes ancianos y en el resto en 4º línea o posteriores tras progresión a diferentes esquemas; con un caso de contraindicación de 5-FU. Las toxicidades más relevantes de grado 3-4 fueron anemia, astenia y la toxicidad gastrointestinal, destacando la diarrea. Apareció trombocitosis en un 26% de los pacientes, efecto no descrito previamente.

**Conclusiones:** La indicación principal de raltitrexed ha sido la enfermedad en progresión a múltiples líneas de quimioterapia. El seguimiento del plan terapéutico según la ficha técnica ha sido pobre, debido fundamentalmente a las características clínicas de la población tratada. En el perfil de toxicidad destaca la anemia, astenia y toxicidad gastrointestinal, junto con la aparición de trombocitosis.

**Palabras clave:** Raltitrexed, toxicidad, cáncer colorrectal avanzado.

Correspondencia:

Cristina Ramírez Roig

c/ Maestro Ibarra nº 9 Esc 1 6º C

30010 Murcia

Correo electrónico: crisarar@hotmail.com

# *Use and toxicity profile associated with raltitrexed monotherapy in patients with colorectal cancer*

## *Summary*

**Background:** The most widely accepted indication of raltitrexed is advanced colorectal cancer in patients who can not tolerate fluoropyrimidines. The aim of this study was to evaluate the use of raltitrexed as a single agent in patients with colorectal cancer and to describe toxicity, in the field of healthcare clinical practice.

**Methods:** Observational and retrospective study that took place in a tertiary level hospital between January 2010 and December 2012. All patients treated with raltitrexed monotherapy were included and the variables recorded were: age, sex, weight, height, body surface area, ECOG, renal function and adverse reactions, according to the Common Toxicity Criteria version 3.0.

**Results:** 27 patients (18 males and 9 females) were included, with a median age of 68 years. In adjuvant was used in 3 patients because 5-FU was contraindicated; as 2nd line treatment in 2 elderly patients, and as 4th line or subsequent after progression to different schemes in the remaining patients (with the exception of a patient who could not tolerate 5-FU). The most relevant grade 3-4 adverse events were: anaemia, fatigue and gastrointestinal toxicity, highlighting diarrhoea. Thrombocytosis appeared in 26% of patients, not previously described.

**Conclusions:** The main indication of raltitrexed was disease progression to multiple lines of chemotherapy. Adherence to treatment has been poor, mainly due to the clinical characteristics of the treated population. The toxicity profile highlights the anaemia, fatigue, gastrointestinal toxicity and the appearance of thrombocytosis.

**Key Words:** Raltitrexed, toxicity, advanced colorectal cancer.

## **Introducción**

El cáncer colorrectal (CCR) es la segunda causa de muerte por cáncer en ambos sexos en España, con una incidencia del 14,3%, tras el cáncer de pulmón<sup>1</sup>. En el año 2012 la mortalidad por esta causa fue de 6.242 mujeres y 9.362 hombres, con una proporción 3,6/1 entre cánceres de colon y de recto<sup>2</sup>. En el año 2006, en Europa, el cáncer colorrectal supuso el 12,9% de todos los cánceres y el 12,2% de todas las muertes por cáncer, con 412.900 nuevos casos y 217.400 muertes. La incidencia de metástasis al diagnóstico alcanza el 25% y casi el 50% de los pacientes desarrollarán metástasis en algún momento de la evolución<sup>3</sup>.

La tasa de supervivencia a 5 años es del 90,3% en pacientes con enfermedad regional y de solo el 12,5% cuando existen metástasis<sup>4</sup>. La evolución de los pacientes con CCR metastásico ha mejorado claramente en los últimos

años con una mediana de supervivencia de casi 24 meses<sup>3</sup>.

El tratamiento para aquellos pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) no operable es paliativo y consiste generalmente en quimioterapia sistémica<sup>5</sup>. La quimioterapia actual del cáncer colorrectal emplea principalmente combinaciones de fluoropirimidinas, irinotecan, oxaliplatino, bevacizumab y anti-EGF-R (cetuximab y panitumumab).

El raltitrexed (Tomudex®) está aprobado como monoterapia, a dosis de 3,0 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas, para el tratamiento de cáncer colorrectal avanzado, en más de 20 países de todo el mundo, incluyendo España. Al igual que el 5-fluorouracilo (5-FU), el raltitrexed es un inhibidor de la timidilato sintasa. Las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas diferentes del raltitrexed y el 5-FU llevan a distintas pautas posológicas así como distintos perfiles de tolerancia. El raltitrexed propor-

ción una inhibición prolongada de la timidilato sintasa debido a la rápida formación de poliglutamatos y su retención subsiguiente dentro de las células, posibilitando su administración en un esquema práctico de dosificación cada 3 semanas<sup>6,7</sup>.

Los estudios comparativos<sup>7-9</sup> entre raltitrexed y diferentes protocolos de administración de 5-FU asociado a ácido folínico (LV), no demostraron mejoras en la supervivencia global ni el tiempo libre de enfermedad; sin embargo, en el estudio de Maughan y col.<sup>8</sup>, con 905 pacientes, se asoció significativamente a una menor calidad de vida y una mayor toxicidad frente al tratamiento con 5-FU/LV. En EE.UU no está aprobado su uso debido a estos resultados.

Actualmente no se considera un fármaco de primera línea en ninguna de las principales guías internacionales de tratamiento del CCR<sup>3,10</sup>, aunque sí puede ser una opción cuando hayan fallado otras alternativas o cuando esté contraindicado el uso de 5-FU, en base a su distinto perfil de toxicidad<sup>11-15</sup>. En los estudios fase II y III<sup>16,17</sup>, el raltitrexed mostró una incidencia significativamente superior en el aumento de las transaminasas, anemia y edema periférico; sin embargo, ha demostrado una incidencia inferior de leucopenia y mucositis, efectos adversos más asociados al uso de 5-FU/LV. No se ha asociado a eventos isquémicos miocárdicos, a diferencia de las fluoropirimidinas<sup>12</sup>. Se consideran toxicidades limitantes de dosis la astenia, la toxicidad gastrointestinal, especialmente la diarrea, y la hematológica<sup>17</sup>. La toxicidad, a su vez, estará influenciada por la situación clínica del paciente, las líneas previas de tratamiento, la función renal y hepática, etc.

En este contexto de un fármaco cuyo papel no está totalmente establecido y con el que se ha descrito toxicidad significativa, se plantea el presente estudio, que tiene como objetivos:

1.- Describir las situaciones clínicas en las que se utiliza el fármaco y compararlas con las recomendaciones internacionales.

2.- Valorar la intensidad de dosis que reciben los pacientes en las condiciones de uso habituales.

3.- Describir la toxicidad asociada a raltitrexed en monoterapia en pacientes con cáncer colorrectal, en el ámbito de la práctica clínica asistencial.

## Métodos

Estudio observacional, retrospectivo, realizado en un hospital de tercer nivel. Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal que iniciaron tratamiento con raltitrexed en monoterapia, durante un período de tres años, comprendido entre enero de 2010 y diciembre de 2012.

Los datos para el seguimiento de los pacientes se obtuvieron del programa Farhos Oncología® y de las historias clínicas.

Se registraron las siguientes variables:

- Relativas a los pacientes: edad, sexo, peso, talla, superficie corporal, estadio funcional según la escala ECOG<sup>18</sup>, y función renal.
- Relativas al tratamiento: líneas previas de tratamiento, el motivo de la prescripción y la adecuación de la dosis inicial a la ficha técnica.
- Relativas a la toxicidad del tratamiento: reacciones adversas experimentadas durante el tratamiento, para cada ciclo, expresando su gravedad según los Common Toxicity Criteria versión 3.0<sup>19</sup>. Se especificó cuáles de ellas provocaron o se asociaron a retrasos en la administración del ciclo de tratamiento, reducción de dosis del fármaco y/o suspensión definitiva del tratamiento.

## Resultados

Se incluyeron en el estudio 27 pacientes de los cuales 18 eran varones y 9 mujeres, con edades comprendidas entre 41 y 89 años y una mediana de edad de 68 años. El aclaramiento de creatinina (ClCr) al inicio del tratamiento presentó una mediana de 78,5 (38-154,4) ml/min. Las características de los pacientes quedan reflejadas en la tabla 1. El número de pacientes tratados, desglosado por años, fue de 8 pacientes durante el año 2010, 17 durante el 2011 y 2 pacientes durante el año 2012.

La mediana de líneas previas administradas por paciente fue de 3, con un intervalo de 0 a 6.

En adyuvancia se utilizó en 3 pacientes, siendo en dos de ellos el motivo de la prescripción cardiopatía isquémica de base que contraindicaba la utilización de 5-FU o capecitabina y, en otro, por aparición de toxicidad previa con oxaliplatino asociado a capecitabina, en forma de toxicidad gastrointestinal grado 3, que requirió ingreso tras el 3º ciclo.



No se utilizó en ningún paciente como 1ª línea de enfermedad metastásica.

En 2 pacientes de edad avanzada (>80 años) se utilizó en segunda línea tras progresión a capecitabina en monoterapia.

En tercera línea se prescribió en 3 pacientes, en dos tras progresión a una línea con oxaliplatino y otra con irinotecan, asociados a fluoropirimidinas; un paciente presentaba ECOG 2 y otro neurotoxicidad por oxaliplatino. El tercer paciente no había recibido oxaliplatino previamente y no se dispone de datos que confirmen una posible contraindicación.

En 4º línea se utilizó en 13 pacientes, tras progresión a diferentes esquemas que incluyeron oxaliplatino, irinotecan, fluoropirimidinas, bevacizumab (5 pacientes), cetuximab (4 pacientes) e incluso mitomicina C en 2 pacientes. Sólo en uno de los casos la prescripción de raltitrexed se debió a cardiopatía isquémica.

En 3 pacientes se utilizó en 5º línea y en 3, en 6º línea, por progresión de la enfermedad.

Durante el período de estudio, los 27 pacientes recibieron un total de 80 ciclos. Cada paciente recibió de 1 a 6 ciclos con una mediana de 2 ciclos por paciente. Como queda reflejado en la tabla 1, la mediana de ciclos administrados fue menor a medida que la línea de tratamiento era más avanzada.

En un 66,7% (18/27) de los pacientes la dosis inicial prescrita fue de 3 mg/m<sup>2</sup>, de acuerdo con la de ficha técnica, pero en un 33,3% (9/27) se prescribieron dosis reducidas, desde el inicio, especialmente en los pacientes con enfermedad más avanzada que habían recibido múltiples líneas previas (Tabla 1). La causa principal fue la presencia de toxicidad debida a los tratamientos previos, astenia que pudo estar originada por la quimioterapia previa o por la propia evolución de la enfermedad, ECOG 3 en dos pacientes y, en un caso, ictericia con una bilirrubina total en suero de 8,3 mg/dl, siendo la reducción inicial del 50%. En adyuvancia la dosis inicial se redujo en un paciente por amputación de extremidades inferiores. Un 37% (10/27) de los pacientes presentó aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml/min al inicio del tratamiento, estando indicada la reducción de dosis según la recomendación de ficha técnica; solo en un 40% (4/10) de los casos se dosificó de acuerdo a esta recomendación.

La intensidad de dosis del 100% solo se mantuvo en los ciclos administrados a 12 de los 27 pacientes, con una mediana de 2 ciclos. En 8 pacientes la intensidad de dosis fue superior al 80% y en 6 estuvo comprendida entre el 50 y el 80%; sólo 1 paciente recibió menos del 50% de la dosis total debido a la toxicidad con las líneas previas.

En la tabla 2 se reflejan los episodios de toxicidad que se documentaron durante el seguimiento de los pacientes.

La incidencia de las principales toxicidades en los pacientes se recoge en la tabla 3, que expresa el porcentaje de pacientes que desarrolló el efecto adverso, sólo en el mayor grado alcanzado durante todo el tratamiento.

En los 6 pacientes con ClCr inferior a 60 ml/min, a los que no se les aplicó la reducción inicial de dosis, se documentaron incidencias superiores: anemia 33,3% grado 2, linfopenia 16,6% grado 2, astenia-hiporexia 50% grado 2, náuseas 33,3% grado 2 y aumento de las transaminasas 33,3% grado 2 y 33,3% de grado 1; leucopenia 16,6% grado 1, trombopenia 33,3% grado 1 y diarrea 16,6% grado 1.

En 4 ciclos de los 80 (5%) se realizaron reducciones de dosis asociadas a toxicidad grado 2: diarrea, astenia-hiporexia, aumento de las transaminasas y 1 caso por empeoramiento del estado general. En 8 casos (10%) hubo retrasos en el tratamiento, con un promedio de 12,3 días retrasados. Las causas fueron: 1 caso por hiporexia grado 3, 1 por astenia grado 2, 2 por anemia grado 4 y 4 casos sin justificar.

Las reacciones adversas originaron suspensiones de tratamiento en 6 pacientes: en 2 pacientes por astenia grado 2 persistente, en 1 astenia grado 3, en 2 hiporexia grado 2 y en 1 paciente diarrea grado 3. Otras causas que llevaron a la suspensión del fármaco fueron: 2 pacientes por empeoramiento del ECOG, 4 por progresión de la enfermedad, 7 por éxitus, y 7 casos sin documentar.

En un 25,9% de los pacientes (7/27) que inició el tratamiento con valores normales de plaquetas se observó un incremento de éstos por encima de 350 x 10<sup>9</sup> células/L. Efecto no descrito previamente en la literatura. En la figura 1 se muestra el gráfico de dispersión de las determinaciones de plaquetas de los pacientes en cada ciclo administrado.

**Tabla 1**  
**Características de los pacientes**

Quimioterapia	Adyuvancia	2º Línea	3º Línea	≥4º Línea
Nº pacientes	3	2	3	19
Edad# (años)	73 (72-78)	(80-86)	69 (59-82)	(41-82)
Sexo H-M	3 - 0	1 - 1	0 - 3	14 - 5
ECOG	1 (1-2)	(2-3)	2 (1-2)	2 (1-3)
Nº Ciclos#	6 (2*-6)	4,5 (4-5)	2 (1-2)	2 (1-6)
Dosis inicial#	2,7 (2,5-3)	3	3 (2,5-3)	3 (1,5-3)
ClCr# (ml/min)	75,7 (60,1-76,5)	98,9 (75,7-122,2)	53,6 (32,9-122,2)	98,7 (38-154,4)

\*2 ciclos con raltitrexed tras tres ciclos con oxaliplatino y capecitabina; #Expresados en mediana (rango).

## Discusión

El predominio de varones incluidos en el estudio está en concordancia con la mayor incidencia y prevalencia de CCR descrito en este sexo<sup>2</sup>. La incidencia y mortalidad por cáncer colorrectal aumenta con la edad. En general, el 90% de los casos nuevos, y el 94% de las muertes ocurren en personas de 50 años o más. La tasa de incidencia es un 15% mayor en las personas de 50 años respecto a personas de edades comprendidas entre 20 y 49 años<sup>20</sup>. La edad de los pacientes incluidos en el estudio, con una mediana de 68 años se ajusta a las estadísticas.

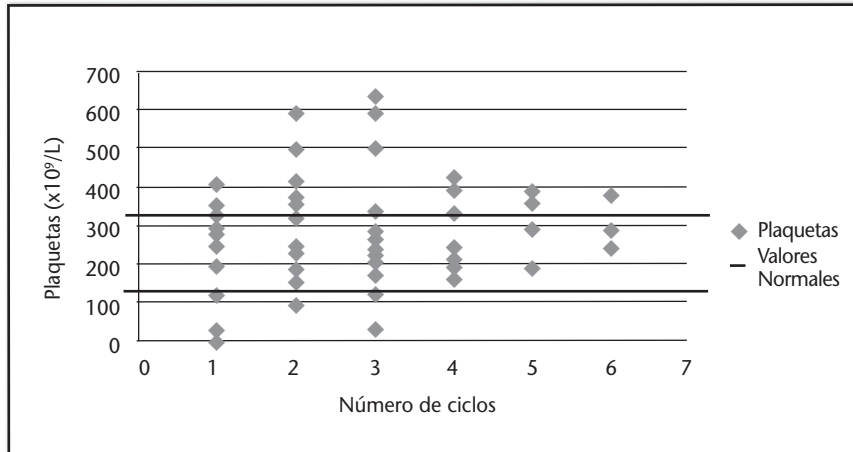
Respecto a las situaciones clínicas en las que se han utilizado el fármaco en los pacientes estudiados, podemos destacar que en los 3 pacientes en adyuvancia se ha justificado el empleo de raltitrexed debido a que estaba contraindicado el uso de 5-FU, en base a su distinto perfil de toxicidad, si bien es un uso no recogido en la ficha técnica ni en las recomendaciones de las guías de práctica clínica<sup>3,10</sup>.

En segunda línea, la opción estándar es una combinación de fluoropirimidina con oxaliplatino o irinotecan<sup>3,5</sup>, en función del tratamiento previo. Los 2 pacientes del presente estudio que recibieron el fármaco en monoterapia no eran candidatos a terapias de combinación, por tratarse de enfermos frágiles de edad avanzada, que habían recibido capecitabina en monoterapia como primera línea. Su uso se sustenta en los resultados de dos estudios Fase II en pacien-

tes ancianos, en primera línea, en los cuales se obtuvieron tasas de respuesta del 24-29% con mejoría clínica de los síntomas en un 38% de los casos y con un perfil de toxicidad aceptable, destacando principalmente la toxicidad gastrointestinal y elevación de las transaminasas<sup>21,22</sup>. En el estudio de Mel y col. la mediana de supervivencia global fue de 9,5 meses.

En la cohorte de pacientes se prescribió raltitrexed principalmente en pacientes que progresaron a diferentes esquemas estándar que incluían fluoropirimidinas, oxaliplatino, irinotecan, bevacizumab y/o cetuximab; situación en la que existen pocas alternativas terapéuticas. Este uso, sin embargo, no se adecua a las recomendaciones de las principales guías internacionales<sup>3,10</sup>. El raltitrexed no mejoró la supervivencia global ni el tiempo libre de enfermedad en varios estudios donde se comparó con diferentes protocolos de administración de 5-FU/LV, en primera línea de enfermedad metastásica<sup>7-9</sup>. Al menos en uno de los estudios se asoció significativamente a una menor calidad de vida y una mayor toxicidad frente al tratamiento con 5-FU/LV<sup>8</sup>, por lo que no se considera un fármaco de primera elección. Tampoco existen ensayos clínicos controlados que hayan demostrado su utilidad en este contexto de enfermedad en progresión a múltiples líneas; Tsavaris y col., publicaron su experiencia con 20 pacientes politratados obteniendo solamente un 15% de beneficio clínico<sup>25</sup>. Por tanto, este uso solo

**Figura 1**  
**Determinación de los valores de plaquetas de los pacientes en cada ciclo administrado**



se comprende en el escenario clínico de pacientes sin otras opciones terapéuticas, con ECOG conservado y que demanden activamente tratamiento. Sólo en un paciente se ha justificado su uso, de acuerdo a las guías clínicas, por presentar cardiopatía isquémica.

El seguimiento del plan terapéutico ha sido pobre, con un bajo cumplimiento de la intensidad de dosis teórica, elevado porcentaje de suspensiones de tratamiento, retrasos y reducciones de dosis. Este hecho se justifica principalmente por el tipo de población tratada: pacientes que han recibido múltiples líneas, con situación clínica complicada por su ECOG, otras patologías de base, como la cardiopatía isquémica, o la insuficiencia hepática o bien de edad avanzada. De hecho, cabe señalar que 6 pacientes fallecieron de forma temprana. Todo ello invita a la reflexión sobre el uso de quimioterapia en situaciones donde probablemente estaría indicado el tratamiento meramente de soporte<sup>23</sup>.

En cuanto al perfil de toxicidad de cualquier grado, destaca la astenia (pacientes muy pretratados), la anemia, la transaminitis y la toxicidad gastrointestinal; mientras que la toxicidad de grado 3-4 predominante ha sido: anemia, astenia y toxicidad gastrointestinal, destacando la diarrea.

Según la ficha técnica del producto<sup>26</sup>, la toxicidad gastro-intestinal es la más descrita, siendo los efectos adversos más frecuentes: náuseas (57%), vómitos (35%), diarrea (36%) y

anorexia (26%). En la cohorte de pacientes estudiados estas toxicidades se mostraron en porcentajes bastante menores. Esta diferencia puede deberse principalmente a dos factores: la población tratada en el presente estudio, en general, es una población frágil o muy pretratada, en la cual no se ha forzado la administración del fármaco, con reducciones importantes de dosis y una mediana baja de ciclos administrados (como puede observarse en la tabla 1); el

segundo factor, no desdeñable, es que al tratarse de un estudio retrospectivo, las historias clínicas pueden infra registrar los efectos adversos esperables, de grado leve.

Otros autores, como Maughan *et al.*<sup>8</sup> y Cunningham *et al.*<sup>17</sup>, también describen incidencias elevadas de astenia y toxicidad gastrointestinal (náuseas, vómitos y diarrea) aunque encuentran mayor incidencia de otros efectos como leucopenia, trombocitopenia y aumento de las transaminasas.

Respecto a la toxicidad hematológica, a diferencia de los resultados en los diferentes estudios donde la incidencia de leucopenia es mayor que la de anemia y trombocitopenia<sup>8,9,17,24</sup> en nuestra población de estudio ha sido la anemia el efecto adverso más relevante (superior al 16% descrito en la ficha técnica del producto)<sup>26</sup>. Si bien el contexto clínico en estos estudios fue distinto, al tratarse de primera línea de tratamiento y con una mediana superior de ciclos administrados en relación al presente estudio. También hay que destacar los pacientes que iniciaron el tratamiento con valores normales de plaquetas donde se observó trombocitosis con valores por encima de 350 x 10<sup>9</sup> cél/L. Este efecto no está descrito en los estudios previos por lo que sería interesante realizar seguimiento prospectivo de los pacientes en tratamiento con raltitrexed, para confirmar el hallazgo y estudiar posibles causas asociadas. Tampoco se observó ningún caso de neutropenia, como se describe en algunos estudios<sup>7-9</sup>.

**Tabla 2**  
**Episodios de toxicidad documentados durante el período de estudio**

Reacción adversa	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Número total/ % respecto al total de ciclos
Anemia	12	2		2	16/20
Trombopenia	2				2/2,5
Leucopenia	1				1/1,2
Linfopenia	1	1			2/2,5
↑ GOT	8	5			13/16,2
↑ GPT	10	5			15/18,7
↑ Cr	18				18/22,5
Astenia	7	8	2		17/21,2
Hiporexia		3			3/3,7
Nauseas		5	1		6/7,5
Vómitos			1		1/1,2
Diarrea	1	2	4		7/8,75

**Tabla 3**  
**Porcentaje de pacientes que desarrolló toxicidad en función del mayor grado presentado durante el tratamiento**

Reacción adversa	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	% total (% descritos en estudios clínicos)
Anemia	26	7,4		7,4	33,3 (16%)
Trombopenia	7,4				7,4 (5%)
Leucopenia	3,7				3,7
Linfopenia	3,7	3,7			7,4
↑ GOT	14,8	7,4			22,2
↑ GPT	14,8	14,8			29,6
↑ Cr	25,9				25,9
Astenia	14,8	14,8	7,4		37
Hiporexia		11,1			11,1
Nauseas		18,5	3,7		22,2 (57%)
Vómitos			3,7		3,7 (35%)
Diarrea	3,7	7,4	11,1		22,2 (36%)

Un aspecto destacable ha sido el insuficiente seguimiento de las recomendaciones de ajuste de dosis en función del CICr, que ha podido condicionar algunas de las toxicidades observadas, aumentando la incidencia principalmente de anemia, hiporexia y transaminitis.

Las principales limitaciones del estudio radican en su carácter retrospectivo, con los problemas de posible pérdida de información que de ello se derivan y el bajo número de sujetos tratados con el fármaco. No obstante aporta información que puede ser útil para establecer estrategias de utilización del fármaco de forma multidisciplinar y permite llegar a las siguientes conclusiones:

1.- La indicación principal de raltitrexed en el ámbito del estudio ha sido la enfermedad en progresión a múltiples líneas de quimioterapia, no ajustándose a las recomendaciones de las principales guías internacionales.

2.- El seguimiento del plan terapéutico ha sido pobre, debido fundamentalmente a las características clínicas de la población tratada.

3.- En el perfil de toxicidad destaca la anemia, astenia y toxicidad gastrointestinal, junto con la aparición de trombocitosis no descrita previamente.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## Bibliografía

1. International Agency for Research on Cancer. WHO. [Internet] (Cancer Incidence in Five Continents, IARC. GLOBOCAN 2012. [consultada 24 septiembre 2014]. Disponible en: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx).
2. Instituto Nacional de Estadística. [Internet]. Madrid: INE. INEbase, Salud, Defunciones por causa de muerte 2012. [consultada 7 julio 2014]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p417/a2012/&file=pcaxis>.
3. Nordlinger B, Van Cutsem E, Cervantes A. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5: V93-97.
4. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL et al. Cancer Treatment and Survivorship Statistics, 2014. *Ca Cancer J Clin* 2014;00:00-00.
5. Clark JW, Grothey A. Systemic chemotherapy for metastatic colorectal cancer: Completed clinical trials [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2014 [consultada 7 julio 2014]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
6. Gunasekara NS, Faulds D. Raltitrexed. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of advanced colorectal cancer. *Drugs* 1998 Mar;55(3):423-35.
7. Cunningham D, Zalcborg JR, Rath U, Olver I, Van Cutse E, Svensson C, et al. Tomudex (ZD1694): results of a randomised trial in advanced colorectal cancer demonstrate efficacy and reduced mucositis and leucopenia. The 'Tomudex' Colorectal Cancer Study Group. *Eur J Cancer* 1995 Nov;31A(12):1945-54.
8. Maughan TS, James RD, Kerr DJ, Ledermann JA, McArdle C, Seymour MT, et al. Comparison of survival, palliation, and quality of life with three chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: A multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; May 4; 359(9317): 1555-63.
9. Cocconi G, Cunningham D, Van Cutsem E, Francois E, Gustavsson B, van Hazel G, et al. Open, randomized, multicenter trial of raltitrexed versus fluorouracil plus high-dose leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. *Tomudex Colorectal Cancer Study Group. J Clin Oncol* 1998 Sep;16(9):2943-52.
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). [Internet]. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon/Rectal Cancer. [consultada 7 julio 2014]. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#site](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site).
11. Zalcborg J. Overview of the tolerability of 'Tomudex' (raltitrexed): collective clinical experience in advanced colorectal cancer. *Anticancer Drugs* 1997 Aug;8 Suppl 2:S17-22.
12. Köhne CH, Thuss-Patience P, Friedrich M, Daniel PT, Kretschmar A, Benter T et al. Raltitrexed (Tomudex): an alternative drug for patients with colorectal cancer and 5-fluorouracil associated cardiotoxicity. *Br J Cancer* 1998 Mar;77(6):973-7.

13. Tsavaris N, Kosmas C, Vadiaka M, Koufos C. Raltitrexed (Tomudex) administration in patients with relapsed metastatic colorectal cancer after weekly irinotecan/5-Fluorouracil/Leucovorin chemotherapy. *BMC Cancer* 2002;2:2. Epub 2002 Jan 30.
14. BC Cancer Agency [Internet]. BCCA Cancer Drug Manual<sup>®</sup> 2001. 1 de junio de 2013. [consultada 7 julio 2014]. Disponible en: <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/DrugDatabase/DrugIndexPro/Raltitrexed.htm>.
15. Clarke SJ, Hanwell J, de Boer M et al. Phase I trial of ZD1694, a new folate-based thymidylate synthase inhibitor, in patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 1996;14,1495-1503.
16. Zalcborg J. Overview of the tolerability of 'Tomudex' (raltitrexed): collective clinical experience in advanced colorectal cancer. *Anticancer Drugs* 1997 Aug;8 Suppl 2:S17-22.
17. Cunningham D, Zalcborg J, Maroun J, James R, Clarkee S, Maughan TS et al. Eficacia, tolerancia y manejo de monoterapia con raltitrexed (Tomudex<sup>TM</sup>) en pacientes con cáncer colorrectal avanzado: una revisión de ensayos fase II/III. *Eur J Cancer (Ed. Española)* 2002;2:97-105.
18. Eastern Cooperative, Oncology Group. [Internet]. ECOG Performance Status. [actualizado 18 de marzo de 2011; consultada 7 julio 2014]. Disponible en: [http://www.ecog.org/general/perf\\_stat.html](http://www.ecog.org/general/perf_stat.html).
19. National Cancer Institute. Common Toxicity Criteria versión 3.0. [Internet]. 9 de agosto de 2006 [consultada 7 julio 2014]. Disponible en: [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae3.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf).
20. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2011-2013. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2014. [Internet]. [consultada 7 julio 2014]. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-028323.pdf>.
21. Facchini T, Genet D, Berdah JF, Nouyrigat P, Dutin JP, Laplaige P, Haguenaer D. Raltitrexed ('Tomudex') has a manageable toxicity profile in elderly patients with metastatic colorectal cancer: final analysis of a multicentre study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999, 18, 299a (abstr 1148).
22. Mel J, Feliu J, Camps C, Escudero P, Aparicio J, Menendez D, et al. 'Tomudex' (raltitrexed) in elderly patients with advanced colorectal cancer (ACC): an effective palliative treatment. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000, 19, 257a (abstr 1000).
23. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, Abernethy AP, Balboni TA, Basch ET et al. American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: The Integration of Palliative Care into Standard Oncology Care. *J Clin Oncol* 2012; Mar 10;30(8): 880-7.
24. Pazdur R, Vincent M. Raltitrexed (Tomudex<sup>®</sup>) versus 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU+LV) in patients with advanced colorectal cancer (ACC): results of a randomized, multicenter, North American trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997, 16 (abstr 801).
25. Tsavaris N, Kosmas C, Vadiaka M, Kontos A, Fotia M, Angelopoulou A et al. Raltitrexed (tomudex) administration in patients failing multiple prior chemotherapy regimens in advanced colorectal cancer: a pilot study. *Invest New Drugs*. 2002 Feb;20(1):133-6.
26. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitario [Internet]. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA. Tomudex<sup>®</sup> Ficha técnica [consultada 24 septiembre 2014]. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61452/FT\\_61452.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61452/FT_61452.pdf).

# Efectividad, seguridad y coste de abiraterona en cáncer de próstata

Rev. O.F.I.L. 2014, 24;4:266-273

Fecha de recepción: 05/09/2014 - Fecha de aceptación: 14/10/2014

TITOS ARCOS JC<sup>1</sup>, SELVI SABATER P<sup>2</sup>, RIZO CERDÁ AM<sup>2</sup>, RUÍZ MERINO G<sup>3</sup>

1 Doctor en Farmacia. Facultativo Especialista de Área. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia. España

2 Licenciado en Farmacia. Farmacéutico Interno Residente. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia. España

3 Licenciada en Matemáticas. Unidad de metodología. Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia-IMIB. Murcia. España

## Resumen

**Objetivo:** Analizar la efectividad, seguridad y coste de abiraterona en pacientes con cáncer de próstata metastático resistentes a castración (CPMRC) asintomáticos o levemente sintomáticos en los que la quimioterapia no está clínicamente indicada y en aquellos cuya enfermedad ha progresado tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo observacional retrospectivo de los pacientes con CPMRC tratados con abiraterona (febrero de 2011-enero de 2014) en un hospital de segundo nivel. Se recogieron variables demográficas, diagnósticas, terapéuticas y clínicas. Para evaluar la efectividad se utilizó la respuesta al PSA y tiempo hasta la progresión del PSA (TPP). En cuanto a seguridad, se registraron las reacciones adversas (RA) relacionadas con abiraterona.

**Resultados:** Se incluyeron 45 pacientes, 27 pacientes con abiraterona pre quimioterapia, y 18 tratados post quimioterapia. La reducción de PSA fue  $\geq 50\%$  en 15 pacientes (55,6%) en los no tratados previamente con quimioterapia y en 5 (27,8%) en los tratados. La media $\pm$ SD del TPP global fue de 6,4 $\pm$ 3,3 meses, siendo en el grupo de pacientes que no recibieron quimioterapia previa de 6,9 $\pm$ 3,5 meses (7,7 meses en pacientes con ECOG 0-1) y de 5,4 $\pm$ 2,9 meses (6,1 meses en pacientes con ECOG 0-1) en los pacientes que recibieron quimioterapia previa ( $p < 0,05$ ). El coste del tratamiento/paciente respondedor fue de 22.885€ y el coste del tratamiento/paciente no respondedor fue de 14.734€. Se detectaron 4 RA (8,9%) que fueron motivo de suspensión del tratamiento: astenia G4, fibrilación auricular y edemas, edemas y reacción anafiláctica a prednisona.

**Conclusiones:** Abiraterona reduce el valor de PSA y prolonga el TPP en pacientes con CPMRC, sobre todo en aquellos con un ECOG 0-1 y no tratados con quimioterapia previamente. Además, ha demostrado ser un fármaco bien tolerado.

**Palabras clave:** Abiraterona, cáncer de próstata, seguridad, efectividad, coste, pre quimioterapia, post quimioterapia.

Correspondencia:

José Carlos Titos Arcos

Hospital General Universitario Morales Meseguer

c/ Marqués de los Vélez, s/n

30008. Murcia

Correo electrónico: josec.titos@carm.es

## Effectiveness, safety and cost of abiraterone in prostate cancer

### Summary

**Objective:** To analyze the effectiveness, safety and cost of abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer patients (mCRPC) in asymptomatic or mildly symptomatic whom chemotherapy is not clinically indicated and in those whose disease has progressed after docetaxel chemotherapy regimen based.

**Material and methods:** A retrospective descriptive study of mCRPC patients treated with abiraterone (February 2011-January 2014) in a secondary hospital. Demographic, diagnostic, therapeutic and clinical variables were collected. To evaluate the effectiveness the PSA response and time to PSA progression (TTPP) were used. As for safety, adverse drug reactions (RA) associated with abiraterone were recorded.

**Results:** A total of 45 patients, 27 chemotherapy-naive and 18 chemotherapy-treated, were included. The reduction in PSA was  $\geq 50\%$  in 15 patients (55.6%) in chemotherapy-naive, and in 5 (27.8%) in chemotherapy-treated. The mean  $\pm$  SD of global TTPP was  $6.4 \pm 3.3$  months, being in the group of chemotherapy-naive patients of  $6.9 \pm 3.5$  months (7.7 months in patients with ECOG 0-1) and  $5.4 \pm 2.9$  months (6.1 months in patients with ECOG 0-1) in chemotherapy-treated patients ( $p < 0.05$ ). The cost of treatment/patient responder was 22,885€ and the cost of treatment/non-responder patient was 14,734€. Four RA (8.9%) that were cause for discontinuation of treatment were detected: G4 asthenia, atrial fibrillation and edema, edema and anaphylactic reaction to prednisone.

**Conclusions:** Abiraterone reduces the value of PSA and prolongs the TTPP in mCRPC patients, especially those with ECOG 0-1 and chemotherapy-naive. Furthermore, it has proven to be a well tolerated drug.

**Key Words:** Abiraterone, prostate cancer, effectiveness, safety, cost, chemotherapy-treated, chemotherapy-naive.

### Introducción

El cáncer de próstata (CP) actualmente es la primera causa de cáncer en el hombre superando al cáncer de pulmón, quizás debido a las técnicas de *screening* de detección de niveles de antígeno prostático específico (PSA) que permiten detectar estadios tempranos de CP. Se estima que en 2014 serán diagnosticados 233.000 nuevos casos de CP. Los investigadores estiman unas 29.480 muertes en 2014<sup>1</sup>. La mediana de edad al diagnóstico es de 67 años<sup>2</sup>.

En cuanto al tratamiento, la terapia de deprivación androgénica es el estándar en el cáncer de próstata avanzado (análogos de hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) y los antiandrógenos)<sup>3</sup>. Casi todos los pacientes responden inicialmente a dicho tratamiento consiguiendo una disminución de PSA y una duración de la respuesta de incluso años<sup>4</sup>. Los pacientes que progresan son a menudo tratados con una

segunda terapia hormonal así como con glucocorticoides, estrógenos y ketoconazol, pero ninguno ha mostrado beneficio en supervivencia global (SG)<sup>3</sup>. Agentes quimioterápicos como mitoxantrona y vinorelbina tampoco han probado aumento de SG<sup>5</sup>. Docetaxel fue el primero en demostrar SG en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración (CPMRC), mejorando una media de dos meses la supervivencia<sup>6,7</sup>. En los últimos años se han aprobado fármacos para pacientes con CPMRC antes y después de la quimioterapia como sipuleucel-T, cabazitaxel, enzalutamida y abiraterona con beneficios en supervivencia demostrados en ensayos clínicos fase III<sup>8-11</sup>.

Abiraterona es un inhibidor potente, selectivo e irreversible de la enzima 17alfa-hidroxi-lasa/C17,20-liasa (CYP17) que cataliza la conversión de pregnenolona y progesterona a dihidroepiandrosterona y androstenodiona respectivamente. La enzima CYP17 es funda-



mental en la síntesis de andrógenos en los testículos, glándulas suprarrenales y tejidos prostáticos tumorales<sup>12</sup>.

El objetivo de nuestro estudio es analizar la efectividad de abiraterona en pacientes con CPMRC asintomáticos o levemente sintomáticos en los que la quimioterapia no está clínicamente indicada y en aquellos cuya enfermedad ha progresado tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel, así como su seguridad.

## Material y métodos

Estudio descriptivo observacional retrospectivo de los pacientes con CPMRC tratados con abiraterona desde su utilización en uso expandido (antes de su comercialización), febrero de 2011, hasta enero de 2014 en un hospital de segundo nivel (fin de seguimiento en mayo de 2014).

Criterios de inclusión: pacientes con CPMRC tratados con abiraterona. Se entiende por CPMRC cuando existe:<sup>13</sup> progresión clínica y/o a nivel de PSA después de castración mediante orquiectomía o tratamiento con agonistas de LHRH; niveles actuales de testosterona sérica compatibles con castración (<50 ng/dL o <1,7 nmol/l); progresión a pesar de la retirada de antiandrógenos al menos durante 4-6 semanas, u otra manipulación hormonal secundaria.

Criterios de exclusión: pacientes con CPMRC en tratamiento con abiraterona menos de 3 meses.

Se recogieron las siguientes variables: demográficas (edad), diagnósticas (escala Gleason), calidad de vida al inicio del tratamiento con abiraterona según escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), localización de metástasis, terapéuticas (fármacos recibidos previamente y línea de tratamiento con abiraterona), efectividad (respuesta al PSA, tiempo hasta la progresión del PSA (TPP)), y seguridad (reacciones adversas (RA) relacionadas con abiraterona).

Los datos recogidos se obtuvieron mediante la aplicación de dispensación de medicamentos SAVAC® versión 3.20.19, consulta del programa de prescripción y validación electrónica de citostáticos FARMIS\_ONCOFARM® versión 2011.0.4.18 y consulta del programa de historia clínica SELENE® versión 5.3.1[1].

La respuesta al tratamiento se evaluó mediante el análisis de los niveles de PSA total, considerándose respuesta bioquímica (RB)

una reducción del PSA  $\geq 50\%$  con respecto al valor basal y progresión bioquímica (PB) un incremento del PSA  $\geq 25\%$  en dos determinaciones consecutivas según los criterios PCWG2 (Prostate Cancer Working Group-2)<sup>14</sup>.

La evaluación de la seguridad se realizó mediante el registro de RA, categorizados en grados según los criterios de toxicidad de la Common Terminology Criteria of Adverse Events v4.0 (CTCAE)<sup>15</sup>.

El coste del tratamiento con abiraterona se calculó según el TPP medio global y TTP medio global en respondedores y no respondedores, y teniendo en cuenta el 7.5% de descuento según RD 8/2010.

Se realizó un estudio descriptivo en el que las variables numéricas se describieron como medias y desviación típica si la distribución era normal, y mediana y rango intercuartílico si la distribución no era normal, y las cualitativas como frecuencias y porcentajes. Se realizó tanto para la población global como por grupo de estudio. Se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov para estudiar la distribución de las variables. En caso de normalidad usamos la t-Student y el test de ANOVA y en los de no normalidad la U-Mann Whitney y el test de Kruskal-Wallis. Las variables cualitativas se contrastaron con el test de Chi-cuadrado y la corrección de Yates en caso de ser necesario, completándolo con un análisis de residuos para ver la tendencia de la significación estadística. Para estudiar el tiempo hasta la progresión se utilizó el test de Kaplan-Meier además de los test Log-rank y Breslow para contrastar las diferencias entre los factores. Los resultados se considerarán significativos a un nivel alfa menor de 0.05. Todos los cálculos se han realizado mediante el software informático SPSS v.18.0.

## Resultados

Se incluyeron 45 pacientes diagnosticados de CPMRC tratados con abiraterona con una media de edad de 73,8 $\pm$ 9,3 años. La tabla 1 muestra las características demográficas y clínicas basales de los pacientes. Según la clasificación Gleason 27 pacientes (60%) presentaban una agresividad tumoral entre intermedia y alta (Gleason 7-10). Al inicio, 34 pacientes tenían un ECOG 0-1 (75,6%) y 11 un ECOG  $\geq 2$  (24,4%). Todos los pacientes al diagnóstico tenían evidencia de algún tipo de metástasis: óseas en 43 pacientes (95,6%), gan-

glionares en 13 (28,9%), viscerales en 7 (15,6%) y retroperitoneales en 3 (6,7%). La media de PSA basal fue 191,4 ng/mL (173,8 ng/mL en pacientes que no recibieron quimioterapia previa y 217,9 ng/mL en los que sí recibieron).

La dosis de abiraterona recibida fue de 1.000 mg cada 24 horas en ayunas junto con prednisona. Quince pacientes (33,3%) recibieron abiraterona en segunda línea, 2 (4,4%) en tercera y 1 (2,2%) en cuarta línea. La mediana de líneas de tratamiento previas a la administración de abiraterona fue 1 (rango: 1-3).

En cuanto a la respuesta al tratamiento con abiraterona se muestra en la tabla 2 presentándose datos globales de reducción de PSA, respuesta y TPP, así como dichas variables en el grupo de pacientes que no recibieron quimioterapia previa y los que sí la recibieron. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a reducción de PSA y respuesta ( $p>0,05$ ). Finalizado el seguimiento (mayo de 2014), la media $\pm$ SD del TPP global fue de 6,4 $\pm$ 3,3 meses, observándose diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes que no recibieron quimioterapia previa y los pacientes que recibieron quimioterapia previa (6,9 vs. 5,4 meses;  $p<0,04$ ; ver figura 1A). De los 4 pacientes no evaluables no se dispusieron registros de PSA.

Atendiendo a ECOG, no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con un ECOG 0-1 sin quimioterapia previa y con quimioterapia previa ( $p<0,26$ ; ver figura 1B) ni entre los pacientes con un ECOG  $\geq 2$  sin quimioterapia previa y con quimioterapia previa ( $p<0,09$ ; ver figura 1C).

El coste total del tratamiento con abiraterona fue de 902.880 € lo que supone un coste por paciente de 20.064 € [6,4 meses (TTP medio global) x 3.135 €/mes (coste mensual de abiraterona)]. Teniendo en cuenta la respuesta al tratamiento: el coste del tratamiento/paciente respondedor fue de 22.885 € y el coste del tratamiento/paciente no respondedor fue de 14.734 €, lo que supuso un coste total de 250.486 € (27,7% del gasto global de abiraterona).

Con respecto a la evaluación de la seguridad, se registraron 4 RA en 4 pacientes (8,9%) que motivaron la suspensión del tratamiento: astenia G4, fibrilación auricular y edemas, edemas y reacción anafiláctica a prednisona.

**Tabla 1**  
**Características demográficas y clínicas basales de los pacientes**

Características	Nº de pacientes (%)
Pacientes (n)	45
Edad (años) media $\pm$ SD	73,8 $\pm$ 9,3
Escala Gleason	
$\leq 6$	5 (11,1)
7	12 (26,7)
8-10	15 (33,3)
Desconocida	13 (28,9)
PSA basal, ng/mL	
Media $\pm$ SD	191,4 $\pm$ 347,1
Rango	1,6-1500
ECOG	
0	9 (20)
1	25 (55,6)
2	9 (20)
3	2 (4,4)
Localización de metástasis	
Óseas	27 (60)
Ganglionares	1 (2,2)
Retroperitoneales	1 (2,2)
Óseas y viscerales	2 (4,4)
Óseas y ganglionares	7 (15,6)
Óseas y retroperitoneales	2 (4,4)
Óseas, ganglionares y viscerales	5 (11,1)
Hormonoterapia previa	
Si	44 (97,8)
No	1 (2,2)
Sin quimioterapia previa	
Quimioterapia previa	18 (40)
Docetaxel	18 (40)
Mitoxantrona	3 (6,7)
Ciclofosfamida	2 (4,4)
Vinorelbina	1 (2,2)

**Tabla 2**  
**Resultados clínicos**

Variable	Abiraterona global n=45	Abiraterona Pre QT n=27	Abiraterona post QT n=18	P
Reducción PSA				<0,09
Reducción PSA $\geq$ 50%	20 (44,4)	15 (55,6)	5 (27,8)	
Reducción PSA <50%	4 (8,9)	3 (11,1)	1 (5,6)	
No respondedores	17 (37,8)	7 (25,9)	10 (55,6)	
Respuesta				<0,07
Respuesta bioquímica	20 (44,4)	15 (55,6)	5 (27,8)	
Progresión bioquímica	21 (46,7)	10 (37,1)	11 (61,1)	
No evaluables	4 (8,9)	2 (7,4)	2 (11,1)	
TPP media $\pm$ SD (meses)	6,4 $\pm$ 3,3	6,9 $\pm$ 3,5	5,4 $\pm$ 2,9	<0,04
ECOG 0-1	7,1 $\pm$ 3,5	7,7 $\pm$ 3,6	6,1 $\pm$ 3,2	<0,26
ECOG $\geq$ 2	4,8 $\pm$ 2,6	5,5 $\pm$ 3,3	4 $\pm$ 1,4	<0,09

PSA: antígeno prostático específico; QT: quimioterapia; SD: desviación estándar; TPP: tiempo hasta la progresión del PSA.

## Discusión

Según la NCCN (National Comprehensive Cancer Network)<sup>1</sup> sugieren en pacientes sintomáticos con CPRC el uso de abiraterona con el mismo grado de evidencia que cabazitaxel; en los pacientes asintomáticos, abiraterona se considera al mismo nivel de sipuleucel-T por encima de docetaxel.

El primer ensayo clínico con abiraterona fue un fase I (n=21)<sup>16</sup> publicado en 2008, realizado en pacientes no tratados previamente con quimioterapia, en el que se recomendó la dosis de 1.000 mg como eficaz y se observó una reducción del PSA  $\geq$ 50% en 57% de los pacientes (similar al descrito en nuestro estudio en ese grupo de pacientes, 55,6%). Posteriormente, en el estudio fase II de extensión (n=42) 17 la reducción del PSA  $\geq$ 50% fue superior (67%) y se describió un TPP de 7,5 meses, un TPP comparable al descrito en nuestro estudio (7,7 meses) para el mismo grupo de pacientes (no tratados con quimioterapia previa y ECOG 0-1). Otro estudio de fase II (n=33)<sup>18</sup> con abiraterona confirmó su actividad en pacientes no tratados con quimioterapia previa, obteniéndose una

reducción del PSA  $\geq$ 50% en el 79% de los pacientes y un TPP de 16,3 meses muy superior al descrito en estudios anteriores y al nuestro.

Fue en 2012 cuando se publicó el ensayo pivotal fase III (COU-AA-302)<sup>19</sup> en el que se incluyeron 1088 pacientes que no habían recibido previamente quimioterapia, ECOG 0-1 y ausencia de metástasis viscerales. El PSA disminuyó un 50% o más en el 62% de los pacientes y el TPP obtenido fue de 11,1 meses, datos superiores a los del presente estudio. Este ensayo permitió ampliar la indicación de abiraterona, en noviembre de 2012, a pacientes con CPMRC para los que la quimioterapia no está aún clínicamente indicada.

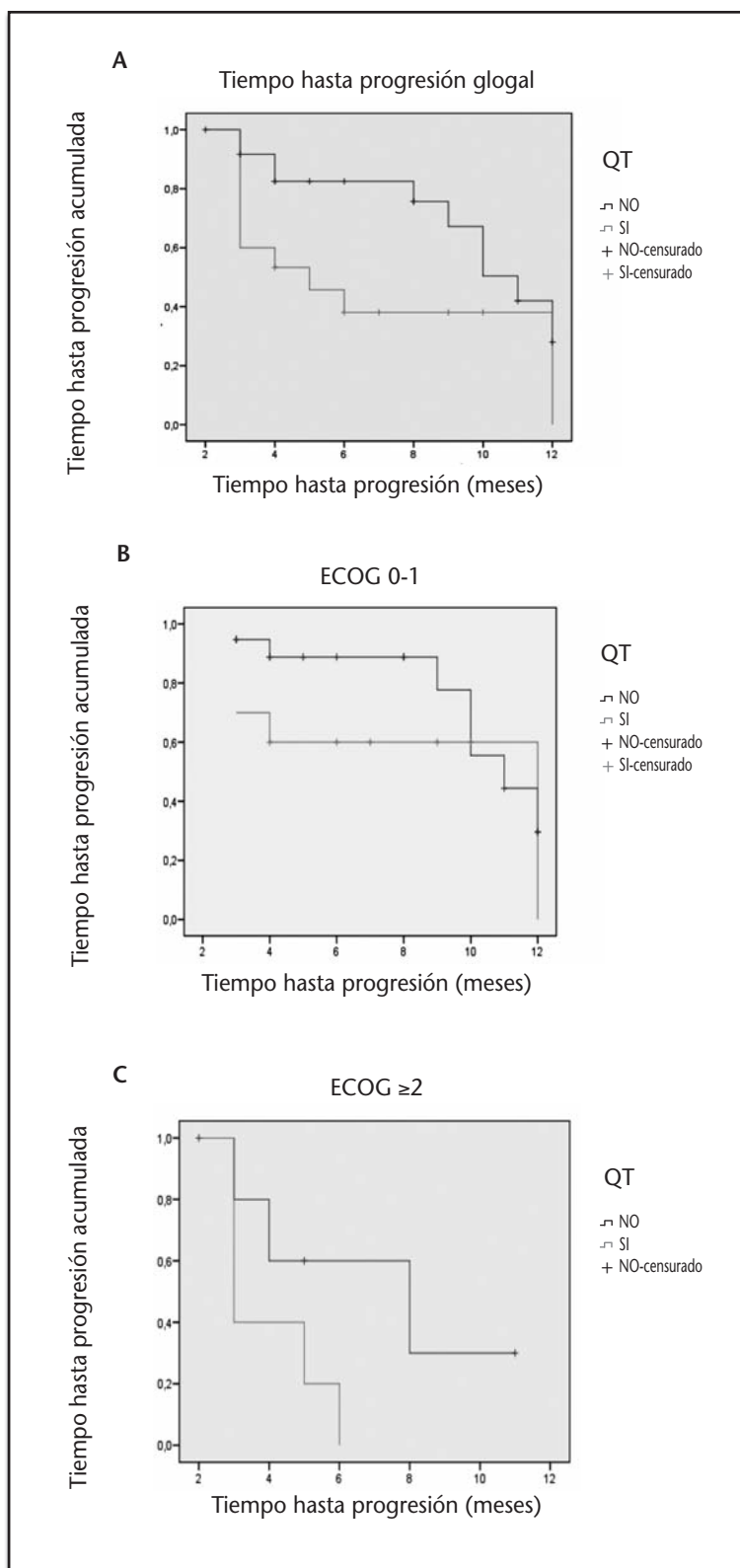
Como se puede observar, en la mayoría de los estudios realizados con abiraterona en pacientes que no han recibido previamente quimioterapia, la reducción del PSA  $\geq$ 50% y el TPP son superiores a los descritos en nuestro estudio. Posiblemente, la menor efectividad sea debida a que nuestra población presenta un estadio de la enfermedad más avanzado. Así, en los estudios descritos el valor basal medio de PSA fue muy inferior: 23 ng/mL<sup>18</sup> y 42 ng/mL<sup>19</sup> vs. 173,8 ng/mL. Además, en el estudio de Ryan *et al.*<sup>19</sup>, se excluyeron a los

pacientes con metástasis viscerales, pacientes que son tratados en nuestro trabajo.

Otros ensayos clínicos fase II evaluaron abiraterona en hombres previamente tratados con docetaxel<sup>20,21</sup>. En el estudio de Reid *et al.* (n=47)<sup>20</sup>, el PSA disminuyó un 50% o más en el 51% de los pacientes y se obtuvo un TPP de 5,6 meses, mientras que en el segundo estudio (n=58)<sup>21</sup> la reducción del PSA  $\geq 50\%$  fue en el 36% de los pacientes con un TPP igual al anterior. Comparando con nuestro estudio, el porcentaje de reducción de PSA descrito fue superior en ambos estudios. Sin embargo, el TPP fue algo inferior al descrito en nuestro estudio (5,6 vs. 6,1 meses) teniendo en cuenta el mismo grupo de pacientes en cuanto a ECOG, ya que la mayoría de los pacientes incluidos en ambos ensayos tenían un ECOG 0-1. Tanto el tamaño muestral como las características de los pacientes de ambos estudios, en cuanto a ECOG, nivel basal de PSA y estado de la enfermedad, fueron semejantes a nuestra población de estudio.

Los resultados positivos de los ensayos clínicos fase II condujeron al inicio de ensayos clínicos fase III en CPRC en pacientes tratados previamente con docetaxel; es el caso del ensayo COU-AA-301<sup>22,23</sup>. En este ensayo fueron incluidos 1.195 pacientes, obteniéndose un valor de reducción de PSA  $\geq 50\%$  en un 38% de los pacientes, superior a la hallada en el presente estudio para ese grupo de pacientes (27,8%). En cuanto al TPP, la media fue de 10,2 meses, casi el doble comparándolo con nuestros resultados globales (5,4 meses) y superior en los pacientes con ECOG 0-1 (6,1 meses) que fueron el 90% de los pacientes seleccio-

**Figura 1**  
**Análisis de Kaplan-Meier del tiempo hasta la progresión del PSA en la población global (A) y según ECOG (B y C), para pacientes tratados con abiraterona previamente tratados con quimioterapia (QT) o no tratados**



nados en dicho ensayo. Los datos de este ensayo permitieron la aprobación por la FDA, en abril de 2011, de abiraterona en combinación con esteroides para el tratamiento del CPMRC en pacientes tratados con docetaxel.

Hay que destacar que el ECOG de los pacientes de nuestro estudio era peor que el de los incluidos en el ensayo. Además, nuestra muestra de pacientes era muy inferior a la del ensayo y los pacientes tenían un valor medio basal de PSA de 217,9 ng/mL (128,8 ng/mL en el ensayo), por tanto un estado más avanzado de enfermedad y que podría repercutir en los resultados.

Otros estudios han sido publicados posteriormente. En el estudio de Azad *et al.*<sup>24</sup>, fueron evaluados 519 pacientes tratados con abiraterona (postdocetaxel y sin docetaxel previo) según ECOG. En los pacientes con un ECOG 0-1 el TPP fue de 5,2 meses vs. 4,1 en los pacientes con ECOG  $\geq 2$ , inferior a nuestra serie (7,1 vs. 4,8 meses). Este estudio muestra la importancia de considerar el estado del paciente en cuanto al *status performance* ECOG a la hora de iniciar terapia con abiraterona, favoreciéndose los pacientes con un ECOG  $\leq 1$ .

En otro estudio de efectividad publicado recientemente, se presentaron los datos de una serie de pacientes (n=45) que recibieron abiraterona y fueron previamente tratados con taxanos<sup>25</sup>. La reducción de PSA fue mayor o igual al 50% en el 40% de los pacientes con un TPP de 6 meses, resultados comparables a los nuestros.

En cuanto a la seguridad, abiraterona fue bien tolerado en los pacientes del presente estudio. Un 8,9% de los pacientes presentaron alguna RA, que motivó la suspensión del tratamiento (astenia G4, fibrilación auricular y edemas, edemas y reacción anafiláctica a prednisona), porcentaje en concordancia al obtenido en los estudios. Los efectos adversos observados en los ensayos clínicos fueron hipocalemia, hipertensión y retención de fluidos (edemas)<sup>17,20,23</sup>. Otro efecto adverso destacado en otros ensayos clínicos fue la astenia<sup>11,18</sup>. Por tanto, el uso de abiraterona es bien tolerado por el bajo porcentaje de reacciones adversas producidas comparables con lo publicado.

Presentamos nuestra experiencia en el tratamiento del CPMRC con abiraterona tanto en pacientes que habían recibido previamente quimioterapia como los que no la recibieron. Nuestros datos indican la importancia de seleccionar

bien a los pacientes. Así, podemos afirmar que los pacientes con CPMRC que más se benefician del tratamiento con abiraterona son los pacientes que no han recibido tratamiento con quimioterapia previa, ausencia de metástasis viscerales y sin un deterioro de ECOG (ECOG 0-1), si bien harán falta más estudios de efectividad con una mayor población, así como establecer criterios de continuidad y retirada del fármaco debido al gasto económico que supone el tratamiento.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

### Bibliografía

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer. Versión 2.2014. Disponible en: [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
2. Irelli A, Bruera G, Cannita K, Palluzzi E, Gravina GL, Festuccia C, et al. Bioclinical parameters driving decision-making of subsequent lines of treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Biomed Res Int* 2014;2014:909623.
3. Lam JS, Leppert JT, Vemulapalli SN, Shvarts O, Beldegrun AS. Secondary hormonal therapy for advanced prostate cancer. *J Urol* 2006;175:27-34.
4. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, Miller G, McLeod DG, Loehrer PJ, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1036-42.
5. Khosravi Shahi P, Pérez Manga G. Cáncer de próstata metastático. *Oncología (Barcelona)* 2006;29(10):16-22.
6. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12.
7. Ferraldeschi R, de Bono J. Agents that target androgen synthesis in castration-resistant prostate cancer. *Cancer J* 2013 Jan-Feb;19(1):34-42.
8. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363: 411-22.
9. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M,

- Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147-54.
10. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012 Sep 27;367(13):1187-97.
  11. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011 May 26;364(21):1995-2005.
  12. Pal SK, Sartor O. Phase III data for abiraterone in an evolving landscape for castration-resistant prostate cancer. *Maturitas* 2011;68(2):103-05.
  13. Arranz JÁ, Cassinello J, Climent MÁ, Rivero F. SEOM clinical guidelines for treatment of prostate cancer. *Clin Transl Oncol* 2012 Jul;14(7):520-7.
  14. O'Donnell A, Judson I, Dowsett M, Raynaud F, Dearnaley D, Mason M, et al. Hormonal impact of the 17alpha-hydroxylase/C(17,20)-lyase inhibitor abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer. *Br J Cancer* 2004;90:2317-25.
  15. National Cancer Institute. United States: Cancer therapy evaluating program. Reporting guidelines. Common Terminology Criteria of Adverse Events v4.0. Available at:[http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_4\\_with\\_lay\\_terms.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_4_with_lay_terms.pdf).
  16. Attard G, Reid AH, Yap TA, Raynaud F, Dowsett M, Settatree S, et al. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *J Clin Oncol* 2008;26:4563-4571.
  17. Attard G, Reid AH, A'Hern R, Parker C, Oommen NB, Folklerd E, et al. Selective inhibition of CYP17 with abiraterone is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3742-3748.
  18. Ryan CJ, Shah S, Efstathiou E, Smith MR, Taplin ME, Bubley GJ, et al. Phase II study of abiraterone in chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer displaying bone flare discordant with serologic response. *Clin Cancer Res* 2011;17:4854-4861.
  19. Ryan CJ, Smith MR, De Bono JS, Molina A, Logothetis Ch, De Souza PL, et al. Interim analysis (IA) results of COU-ABIRATERONE-302, a randomized, phase III study of abiraterone (ABIRATERONE) in chemotherapy-naive patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2012;30 (suppl). Abstract LBA4518.
  20. Reid AH, Attard G, Danila DC, Ryan CJ, Denmeade SR, Smith MR, et al. Significant and sustained antitumor activity in post-docetaxel, castration-resistant prostate cancer with the CYP17 inhibitor abiraterone. *J Clin Oncol* 2010;28:1489-1495.
  21. Danila DC, Morris MJ, de Bono JS, Ryan CJ, Denmeade SR, Smith MR, et al. Phase II multicenter study of abiraterone plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1496-1501.
  22. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005.
  23. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-ABIRATERONE-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13:983-992.
  24. Azad AA, Eigl BJ1, Leibowitz-Amit R, Lester R, Kollmannsberger C, Murray N, et al. Outcomes with Abiraterone Acetate in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients Who Have Poor Performance Status. *Eur Urol* 2014 Jan 31. pii: S0302-2838(14)00099-2.
  25. Caro Teller JM, S. Cortijo Cascajares S, Escribano Valenciano I, Serrano Garrote O y Ferrari Piquero JM. Uso, efectividad y seguridad de abiraterona en cancer de prostate. *Farm Hosp* 2014 Apr 1;38(2): 118-22.



# La guerra del zoledrónico

Rev. O.F.I.L. 2014, 24;4:274-275

Fecha de recepción: 17/09/2014 - Fecha de aceptación: 10/10/2014

**GARCÍA LLOPIS P<sup>1</sup>, MARTÍ PRADO R<sup>2</sup>, GUERRERO FERNÁNDEZ M<sup>3</sup>**

1 Farmacéutica especialista en Farmacia Hospitalaria. Plataforma integrada de Compras y Servicios Compartidos B2b Salud

2 Gerente. Plataforma integrada de Compras y Servicios Compartidos B2b Salud

3 Director de Planificación y Proyectos. Ribera Salud

Estimado Señor Director:

Actualmente los Servicios de Farmacia Hospitalaria españoles pueden adquirir el envase de 4 miligramos de ácido zoledrónico por un coste que varía entre los 8 y los 12 euros. Hace poco más de un año costaba 237,14 euros cada envase.

Al expirar la patente del ácido zoledrónico (Zometa<sup>®</sup>) varios laboratorios iniciaron su comercialización, junto con una bajada incesante de precios: la "guerra del zoledrónico". Desde las Jefaturas de Farmacia Hospitalaria se asistió a un desfile de laboratorios con ofertas cada vez más baratas. Los precios se desplomaron, llegando incluso a provocar la retirada de algunos proveedores de la competición. El resultado de la guerra es el que hemos avanzado, la adquisición del fármaco por un precio 25 veces más económico que antes de comercializarse el principio activo genérico.

No está en discusión que la industria farmacéutica invierte grandes cantidades de dinero en la investigación y el desarrollo de fármacos. El elevado coste que supone el lanzamiento de un nuevo medicamento debe recuperarse y se tienen que conseguir beneficios. Pero, ¿cuántos beneficios? Si tenemos en cuenta que el desarrollo de cada fármaco es distinto y sujeto a las particularidades de la molécula y de la patología diana, surge otra duda, ¿es la duración de las patentes adecuada? Y, por último, ¿cuánto cuesta en realidad producir un fármaco ya comercializado para el que se ha recuperado la inversión inicial?

Paradójicamente, hasta el 24 de julio de este año, la presentación de 5 miligramos de ácido zoledrónico, Aclasta<sup>®</sup>, se ha seguido comprando a 328,82 euros. Las diferencias en las indicaciones aprobadas<sup>1,2</sup> para cada una de las dosis provocaron esta incoherencia. Es a finales de julio cuando se suspende la comercialización de Aclasta<sup>®</sup> y de Zometa<sup>®</sup>. Pero, ¿qué sucede realmente a nivel de beneficios con el ácido zoledrónico? ¿La presentación de 4 mg ya había cubierto los gastos de su desarrollo, pero la de 5 mg no? ¿Tiene sentido que en estos meses hayan coexistido el fármaco original y el genérico, con precios tan dispares?

Correspondencia:

Paula García Llopis

B2b Salud

Sorolla Center – Planta 11

Avenida Cortes Valencianas, 58

46015 Valencia

Correo electrónico: paulagarciallopis@hotmail.com

Un caso similar sucede con sildenafil. La presentación de sildenafil comercializada para el tratamiento de la hipertensión pulmonar, Revatio® 20 mg, se está adquiriendo en los Servicios de Farmacia Hospitalaria a 5,5 euros por comprimido. En cambio, los comprimidos de 25 mg de sildenafil genérico aprobados para el tratamiento de la disfunción eréctil, tienen un coste aproximado de 1,5 euros cada uno.

Entre las novedades planteadas por la nueva “Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria”<sup>3</sup> se permitirá a los Servicios de Farmacia Hospitalaria evitar algunas de estas paradojas, autorizando la elaboración de preparaciones ya comercializadas. Pero esta solución no arregla los problemas de base, que siguen siendo la escasa adaptación del sistema de patentes a las particularidades del área de los medicamentos y la (aparente) arbitrariedad y rigidez en el proceso de establecimiento de precios.

El escenario planteado con la finalización de la patente del ácido zoledrónico puede ser un avance de lo que va a suceder con la expiración de las primeras patentes de anticuerpos monoclonales y la comercialización de sus biosimilares, así que esperemos haber aprendido algo de la “guerra del zoledrónico”.

### Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Zometa®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000336/WC500051730.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000336/WC500051730.pdf).
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Aclasta®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000595/WC500020940.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000595/WC500020940.pdf).
3. Casaus Lara, ME (Coord.) Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2014. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf>.



# *Instrucciones a los autores*

## *Revista de la OFIL*

### *Ibero Latin America Journal of Health System Pharmacy*

La Revista de la OFIL/ *Ibero Latin America Journal of Health System Pharmacy*, con más de 25 años de trayectoria, admite publicaciones en español, portugués e inglés y ofrece a los investigadores una vía de intercambio de trabajos y experiencias en todos los sectores de la farmacia. También recoge tendencias conceptuales en la regulación y legislación, organización de los modelos sanitarios y todo tipo de avances en la actividad asistencial.

Se considerarán para su publicación los trabajos que traten temas relacionados con farmacia hospitalaria, farmacia comunitaria, atención primaria, atención socio-sanitaria, docencia e investigación, gestión y administración sanitaria y en general todos los relativos a la profesión farmacéutica.

Todos los artículos deberán ser originales y no haber sido previamente publicados.

La propiedad intelectual de los trabajos aceptados será de sus autores y podrán ser reproducidos total o parcialmente con la única condición de citar a la Revista de la OFIL/ *Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy*.

Todos los artículos se enviarán a la dirección de correo electrónico: [publicacion@revistadelaofil.org](mailto:publicacion@revistadelaofil.org). La redacción de la revista dirigirá a los autores un correo electrónico con el acuse de recibo formal, informando de su inclusión en el proceso editorial o la necesidad de adaptarlo a las normas de la revista.

El Comité de Redacción se reserva el derecho de rechazar aquellos manuscritos que no se consideren apropiados para la publicación, así como de proponer a los autores las posibles modificaciones. Los manuscritos serán revisados de forma anónima por dos personas expertas en el objeto de estudio y/o la metodología empleada.

#### **Presentación de trabajos**

##### 1. Carta de presentación

Junto al manuscrito, el autor responsable de todo el contenido del artículo, debe enviar una carta de presentación, con indicación expresa de tratarse de un trabajo original, inédito y de su autoría y no haber sido difundido ni publicado anteriormente, excepto en forma de resumen, ni remitido simultáneamente a ninguna otra editorial para su publicación.

El autor responsable del artículo, garantiza en la carta de presentación que todos los autores del presente trabajo han leído y aprobado el manuscrito.

##### 2. Responsabilidades éticas

Los autores firmantes de los artículos aceptan la responsabilidad definida por el Comité Internacional de editores de Revistas Médicas (en [www.icmje.org](http://www.icmje.org)). Los

trabajos que se envían a la *Revista de la OFIL/ Ibero Latin America Journal of Health System Pharmacy* deben haberse elaborado respetando las recomendaciones internacionales sobre investigación clínica (Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial con las sucesivas revisiones disponibles en <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>

##### 2.1 Consentimiento informado:

Se debe informar que los datos de pacientes se han obtenido tras la firma de un consentimiento informado cuando éste sea necesario.

##### 2.2 Confidencialidad de los datos:

Los autores deben declarar que se han seguido los protocolos establecidos por sus respectivos centros sanitarios para acceder a los datos de las historias clínicas.

##### 2.3 Conflictos de intereses:

Cada uno de los autores deberá cumplimentar el documento específico del conflicto de intereses disponible en [http://www.icmje.org/downloads/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/downloads/coi_disclosure.pdf).

##### 3. Financiación

Se deben mencionar todas las organizaciones que financian la investigación, incluyendo los números de subvención en caso de que fuesen necesarios

##### 4. Casos de reacciones adversas a medicamentos

En las publicaciones de casos o series de casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) se recuerda a los autores:

a) Existen unas Directrices internacionales para cumplimentar las notificaciones de reacciones adversas con vistas a su publicación, que se pueden consultar en la página web de la AEMPS: <http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/guidelines-traducidas-2007.pdf>.

b) Los casos de RAM, bien sean motivados por el mismo medicamento, o como consecuencia de interacciones entre fármacos o con alimentos, por sobredosis, intoxicaciones o como consecuencia de un error de medicación durante la administración, la dispensación o en la prescripción, y que causen daño al paciente, deben notificarse previamente al sistema nacional de farmacovigilancia del país del notificador. En España, al Sistema Español de Farmacovigilancia Humana (SEFV-H) a través de portal [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es), donde encontrará más información sobre Farmacovigilancia.

c) Al finalizar la descripción clínica del caso, se incluirá la frase siguiente:

*"Este caso se ha notificado al Centro de Farmacovigilancia correspondiente".*

### Los manuscritos deben elaborarse según las siguientes normas

- 1) El procesador de textos será Microsoft Word (versiones 6.0 o superiores) para el entorno Windows.
  - a) Fuente: Times New Roman. Tamaño 12 puntos.
  - b) Espaciado interlineal: Doble.
  - c) Márgenes de 2,5 cm a cada lado.
- 2) Los artículos podrán ser enviados en lengua española o portuguesa y también en lengua inglesa.
- 3) Todas las páginas irán numeradas consecutivamente, empezando por la del título.
- 4) En la primera página deberá constar:
  - a) Título del trabajo.
  - b) Nombre completo y apellidos del autor o autores.
  - c) Centro de trabajo del autor o autores.
  - d) Dirección postal completa y correo electrónico del primer autor.
- 5) En su segunda página debe constar:
  - a) Resumen en la misma lengua que el manuscrito (español, portugués o inglés). Debe ser una representación abreviada del contenido del trabajo y en los artículos originales debe informar sobre el objetivo, la metodología y los resultados del trabajo descrito. Máximo 250 palabras. Los manuscritos en español o portugués deben presentar además un resumen en inglés. Los manuscritos en inglés presentarán también un resumen en español.
  - b) Palabras clave en español (de tres a diez) o portugués. Se deben emplear términos MeSH del Index Medicus. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/meshbrowser.cgi>.
 Las palabras claves irán separadas por comas.
- 6) En su tercera página debe constar:
  - Título del trabajo en inglés.
  - Abstract en inglés.
  - Key words en inglés.
- 7) En las siguientes páginas se presentará el cuerpo del artículo.

### Tipos de artículos

Los manuscritos se clasifican en las siguientes secciones: editorial, original, revisión, artículo especial, caso clínico farmacéutico y carta al director.

#### Editoriales

Artículo de opinión de carácter científico o profesional elaborado por expertos, a solicitud de la Dirección de la revista, sobre temas de interés en el ámbito de la farmacia o relacionados con artículos publicados en la misma. La extensión máxima será de 1.500 palabras. Se admite una tabla o figura, un máximo de 4 autores y 10 citas bibliográficas

#### Originales

Artículos de investigación con la siguiente estructura: resumen estructurado en español o portugués y palabras clave, resumen estructurado en inglés y palabras clave, introducción (mencionando los objetivos del trabajo), material y métodos, resultados, discusión, conclusiones y bibliografía.

Resumen estructurado: El resumen en español o portugués y su traducción en inglés con una extensión máxima de 250 palabras, está estructurado en cuatro apartados: objetivos, métodos, resultados y conclusiones. Incluye al final entre 3 y 10 palabras clave en español e inglés que identificarán en contenido del trabajo para su inclusión en índices y bases de datos. Se recomienda utilizar los términos del Medical Subject Headings (MeSH) de Index Medicus disponibles en <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>. Texto: La extensión máxima será de 3.000 palabras. Se admitirán un máximo de 10 tablas o figuras. El número de firmantes no sea superior a 6. Se incluirán 30 referencias como máximo.

#### Revisiones

Revisiones bibliográficas objetivas sobre un tema concreto. La extensión máxima será de 7.000 palabras. Se admitirán un total de 15 tablas o figuras. El número de firmantes no sea superior a 6. Se incluirán cuantas referencias bibliográficas sean necesarias.

#### Artículos especiales

Artículos sobre un tema de particular interés o actualidad que no se adapten a ninguna de las otras categorías, generalmente por encargo del equipo editorial. Si no es por encargo, se recomienda consultar previamente con el director de la revista.

#### Caso clínico farmacéutico

Descripción de uno o más casos que se consideren de interés clínico farmacéutico. La extensión máxima será de 1.000 palabras. Se admitirán un total de 2 tablas o figuras. El número de firmantes no sea superior a 4. Se incluirán 10 referencias como máximo.

#### Cartas al director

En esta sección se incluyen observaciones científicas, formalmente aceptables sobre cualquiera de los temas de la revista. La extensión máxima será de 1.000 palabras, pudiéndose incluir una tabla o figura. El número de citas bibliográficas se limita a 8 y el de autores a 4.

### Referencias

La bibliografía aparecerá, bajo ese epígrafe, al final del trabajo con numeración correlativa en superíndice que indique el orden de aparición en el texto. Sólo se incluirán las referencias que supongan una aportación relevante al texto, evitando las relaciones exhaustivas (con la excepción de las Revisiones). Se seguirán las normas de citación del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) disponibles en [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) que son las usadas por las revistas indexadas en el Index Medicus. Los ejemplos citados a continuación son algunos de los empleados con mayor frecuencia.

#### 1. Artículo de revista

Citar todos los autores (si son seis o menos) y citar los seis primeros y añadir la expresión et al. (si son siete o más).

*Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory*

*amino acid concentrations after cortical contusion injury. Brain Res. 2002;935(2):40-6.*

**2. Trabajo publicado por una organización o equipo**  
Diabetes Prevention Program Research Group. *Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. Hypertension. 2002;40(5):679-86.*

### 3. Volumen con suplemento

Geraud G, Spierings EL, Keywood C. *Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. Headache. 2002;42 Suppl 2:S93-9.*

### 4. Libros y otras monografías

- Autor/es individual/es:

Jiménez Murillo L, Montero Pérez FJ. *Compendio de Medicina de Urgencias: guía terapéutica. 2ª ed. Madrid: Elsevier; 2005.*

- Editor, compilador o director como autor:

Norman IJ, Redfern SJ, editores. *Mental health care for elderly people. Nueva York: Churchill Livingstone; 1996.*

- Capítulo de libro:

Phillips SJ, Whisnant JP. *Hypertension and stroke. En: Laragh JH, Brenner BM, editores. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2.a ed. Nueva York: Raven Press; 1995. p. 465-78.*

### 5. Comunicaciones a congresos

Las publicaciones publicadas en una revista de resúmenes, se citará como un artículo. Si está publicada en un libro de resúmenes, se citará de manera similar al formato de un capítulo de un libro.

### 6. Documentos e informes

Yen GG (Oklahoma State University, School of Electrical and Computer Engineering, Stillwater, OK). *Health monitoring on vibration signatures. Final report. Arlington (VA): Air Force Office of Scientific Research (US), Air Force Research Laboratory; 2002 Feb. Report No.: AFRLSRBLTR020123. Contract No.: F496209810049.*

### 7. Tesis doctoral

Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [tesis doctoral]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.*

### 8. Documentos legales

- *Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE núm 33 de 7/2/2014.*

- *Diario Oficial de las Comunidades Europeas. Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. DOCE núm L 348 de 31/12/2010.*

### 9. Artículo de periódico

Lee G. *Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. The Washington Post. 1996 Jun 21;Sect. A:3 (col. 5).*

### 10. Material en prensa o de próxima aparición

Tian D, Araki H, Stahl E, Bergelson J, Kreitman M. *Signature of balancing selection in Arabidopsis. Proc Natl Acad Sci USA. En prensa 2002.*

### 11. Publicaciones electrónicas

- Artículo de revista electrónica:

Morse SS. *Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis. 1995;1(1). [citado 9 julio 1996]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.*

- Artículo publicado en Internet antes que la edición impresa:

Yu WM, Hawley TS, Hawley RG, Qu CK. *Immortalization of yolk sac-derived precursor cells. Blood. 2002 Nov 15;100(10):3828-31. Publicación electrónica 5 Jul 2002.*

- Documento o informe en Internet:

Foley KM, Gelband H, editors. *Improving palliative care for cancer [Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [citado 9 julio 2002]. Disponible en: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>.*

- Página web:

American Medical Association. *Chicago: The Association; 1995-2002 [citado 12 agosto 2002]. AMA Office of Group Practice Liaison. Disponible en: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>.*

- Base de datos en Internet:

Who's Certified [Base de datos en Internet]. Evanston (IL): The American Board of Medical Specialists. [citado 8 marzo 2001]. Disponible en: <http://www.abms.org/newsearch.asp>.

### Tablas

Las tablas se numeran con números arábigos de acuerdo con su aparición en el texto. Se enviarán de forma separada, una sola tabla por hoja. Incluyen un título en su parte superior y en la parte inferior se describen las abreviaturas empleadas por orden alfabético. El contenido debe ser autoexplicativo y los datos que incluyen no figuran en el texto ni en las figuras.

### Figuras

Las figuras se citarán en el texto en orden correlativo. Se enviarán de forma separada, una sola figura por hoja. Se remitirán con resolución suficiente y alta calidad, a ser posible en formato JPG. Las leyendas o pies de figuras se escribirán en hoja aparte dentro del archivo del manuscrito, indicando el número que les corresponde en caracteres arábigos. Al final se identifican las abreviaturas empleadas por orden alfabético. Las figuras no incluyen datos que permitan conocer la procedencia del trabajo o la identidad del paciente. Las fotografías de personas deben realizarse de manera que no sean identificables o se adjuntará el consentimiento de su uso por parte de la persona fotografiada.

### Agradecimientos

Cuando se considere necesario se citará a las personas, centros o entidades que hayan colaborado en la realización del trabajo sin llegar a merecer la calificación de autoras.



*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.



*Innovación para la salud*



Sebastián Ferreira, *sin título*  
Obra procedente de las *National Art Exhibitions of the Mentally Ill Inc.*

## Nuestro compromiso: transformar el futuro en presente.

En **Janssen** tenemos un compromiso firme 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 solo 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**. Ese es nuestro compromiso. Transformar incógnitas en respuestas. **Futuro, en presente.**