

O.F.I.L.

REVISTA DE LA

25 ANIVERSARIO
1991-2015

Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy

VOL. 25 - Nº 4 - 2015

Editoriales

- Nuevos retos en la farmacia hospitalaria española
VENTURA CERDÁ JM 205
- Las nuevas tecnologías y el futuro de la farmacia oncológica
CAJARAVILLE G 207

Originales

- Incidencia de nefrotoxicidad en pacientes monitorizados en tratamiento con vancomicina
MAÑES SEVILLA M, LABRADOR ANDÚJAR N, ARIAS MOYA MA, PRATS OLIVÁN P, GUTIÉRREZ ORTEGA C, MONTENEGRO ÁLVAREZ DE TEJERA P 209
- Prostaglandinas vaginales en la inducción del parto a término: misoprostol versus dinoprostona
RECUERO GALVE L, MARTÍ GIL C, MEJÍA RECUERO M, SÁNCHEZ GUNDÍN J, BALLESTER CARBONELL JP, BARREDA HERNÁNDEZ D 217
- Experiencia de utilización de agentes biológicos para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave
RUIZ-GUTIÉRREZ J, ALONSO-CASTRO V, CATENA-RALLO P, ROUSTÁN-GULLÓN G 223

Original Breve

- Análisis de la efectividad y seguridad de bevacizumab en el tratamiento "off label" de gliomas malignos
MANRESA RAMÓN N, SÁNCHEZ MARTÍNEZ I, TITOS ARCOS JC, LEÓN VILLAR J, SELVI SABATER P 231

Revisión

- Abstinencia alcohólica en el paciente hospitalizado: lo que el farmacéutico clínico debe conocer
GALLEGO MUÑOZ C, RODRÍGUEZ MATEOS ME, MANZANO MARTÍN MV 237

Artículo Especial

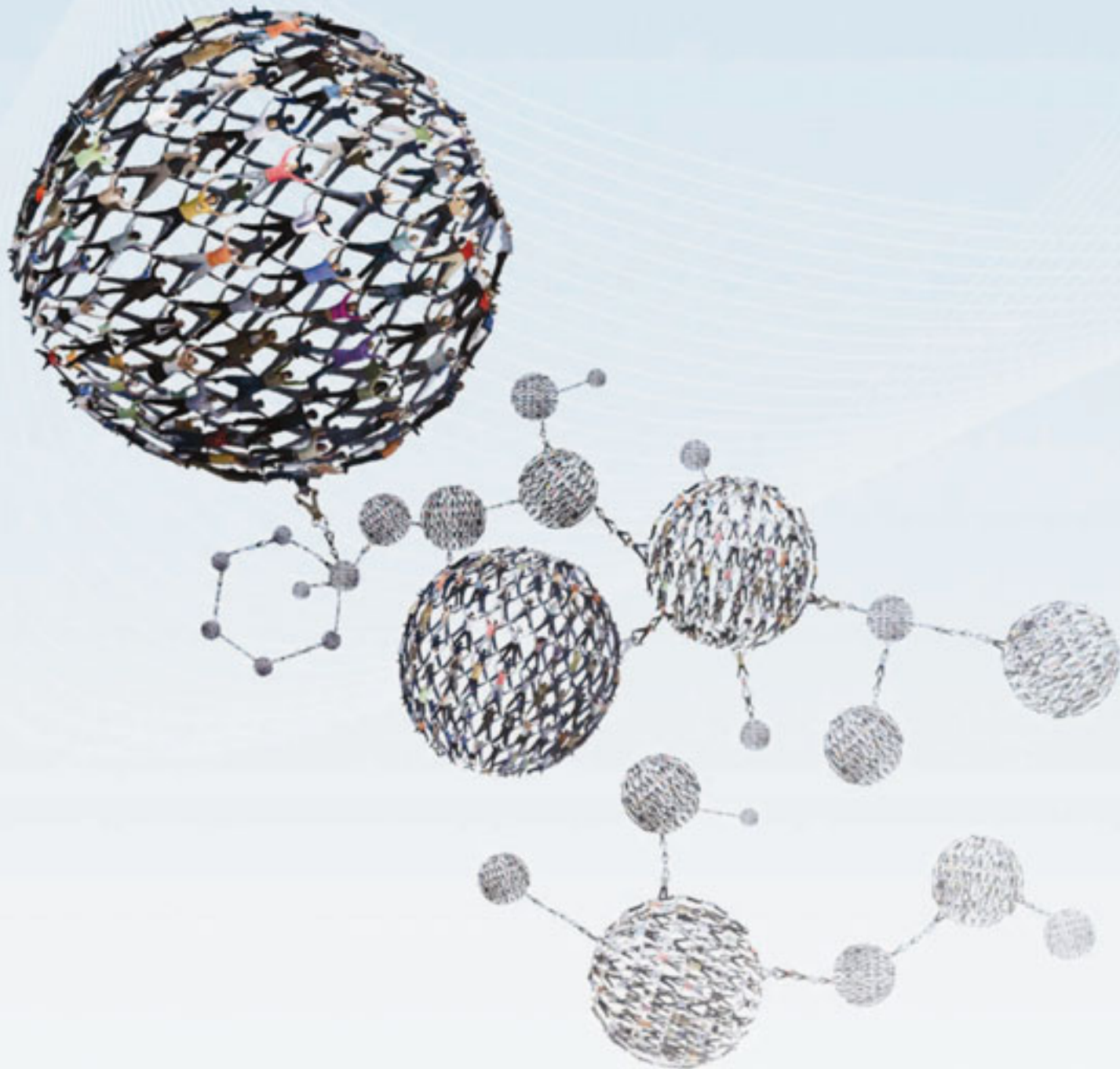
- Compounding pharmacies: necesidad de regulación ante amenazas a la salud pública
GARRO RODRÍGUEZ A, ESCUTIA GUTIÉRREZ R 243

Carta al Director

- Valoración de la información que poseen padres de pacientes pediátricos internados en cuanto a la utilización de medicación en aerosol
GRUNBAUM J, MILANO GIL A, RAPELIUS S, SÁNCHEZ EV 249

Casos Clínicos

- Sertralina y convulsiones
MENCHÉN VISO B, SAAVEDRA QUIRÓS V, RUÍZ GUTIÉRREZ J, SÁNCHEZ GUERRERO A 255
- Tromboembolismo venoso como reacción adversa a epoetina zeta en un paciente con hepatitis C
MENDOZA-AGUILERA M, FERRANDO-PIQUERES R, ÁLVAREZ-MARTIN T, MINGUEZ-GALLEGO C 257
- Hemorragia digestiva irreversible en paciente tratado con dabigatrán
ROMERO-CANDEL G, GARCÍA-MARTÍNEZ EM, CUESTA-GARCÍA P, BAUTISTA-SIRVENT F 260



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



Trabajando juntos por un mundo más sano

REVISTA DE LA OFIL

Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy

www.revistadelaofil.org

25 ANIVERSARIO
1991-2015

Director

Dr. Enrique Soler Company

Hospital Arnau de Vilanova. Universidad de Valencia. Valencia (España)

director@revistadelaofil.org

Comité Editorial

Raymundo Escutia Gutiérrez

Instituto Jalisciense de Salud Mental. Secretaría de Salud Jalisco/Universidad de Guadalajara (México)

Mariano Madurga Sanz

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid (España)

José Luis Marco Garbayo

Hospital Francisc de Borja. Gandia. Valencia (España)

Diana González Bermejo

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid (España)

Elisa Rabito de Pino

Hospital Dr. Emilio Cubas IPS. Asunción (Paraguay)

Juan Carlos Pérez Pons

Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital de Liria. Valencia (España)

Comité de Redacción

José M^a 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: Free Medical Journal, Journals4free, EZB.Nutzeranfragen bibliothek uni-regensburg, LIS-Infomed, Siic Salud, Salud y fármacos, Índice Médico Español (IME), Acceso abierto

Redacción y edición

Ibáñez&Plaza Asociados S.L.

Avda. Reina Victoria, 47 (6^o D)

28003 Madrid (España)

Tel: +34 915 538 297

correo@ibanezyplaza.com

www.ibanezyplaza.com

Impresión

Gráficas 82, S.L.

Depósito Legal: M-3645-2013

ISSN: 1131-9429

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

Pueden consultarse las normas de publicación en la página web de la revista.

© 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 "curricula" 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

Vicepresidente

José Luis Marco (ES)

vicepresidente@ofil-internacional.org

Secretario

Raymundo Escutia (MX)

secretario@ofil-internacional.org

Tesorera

Diana González Bermejo (ES)

tesorero@ofil-internacional.org

Relaciones Internacionales

Magdalena Vázquez (MX)

rrii@ofil-internacional.org

Vocal 1

Estela Sarries (UY)

uruguay@ofil-internacional.org

Vocal 2

Mario Borges (BR)

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

Bolivia

Liliana Ivone Velasco Narvárez
bolivia@ofil-internacional.org

Brasil

Divaldo Lyra Junior
brasil@ofil-internacional.org

Chile

Patricia Acuña
chile@ofil-internacional.org

Colombia

Jorge León Salcedo
colombia@ofil-internacional.org

Costa Rica

Mario Acosta González
costarica@ofil-internacional.org

Cuba

Zeina Mirella Bárzaga Arencibia
cuba@ofil-internacional.org

Ecuador

Marco Antonio Dehesa Gómez
ecuador@ofil-internacional.org

Delegados de la O.F.I.L.

El Salvador

Wendi Osorio
elsalvador@ofil-internacional.org

España

José Luis Marco Garbayo
espana@ofil-internacional.org

Guatemala

Eleonora Gaitán
guatemala@ofil-internacional.org

Honduras

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

México

M^a Guadalupe Juárez Coiffier
mexico@ofil-internacional.org

Nicaragua

Roger González González
nicaragua@ofil-internacional.org

Panamá

Leida Barrios
panama@ofil-internacional.org

Paraguay

Carmen Buzarquiz
paraguay@ofil-internacional.org

Perú

Moisés Eliseo Mendocilla Risco
peru@ofil-internacional.org

Portugal

Ana Gusmao
portugal@ofil-internacional.org

Puerto Rico

Wanda T Maldonado
puertorico@ofil-internacional.org

República Dominicana

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

Uruguay

Estela Sarries
uruguay@ofil-internacional.org

Venezuela

Rafael Amaro
venezuela@ofil-internacional.org

Coordinador de la Web-OFIL

Raymundo Escutia Gutiérrez
CoordinacionWeb@ofil-internacional.org

Editoriales

| | |
|---|-----|
| Nuevos retos en la farmacia hospitalaria española VENTURA CERDÁ JM | 205 |
| Las nuevas tecnologías y el futuro de la farmacia oncológica CAJARAVILLE G | 207 |

Originales

| | |
|---|-----|
| Incidencia de nefrotoxicidad en pacientes monitorizados en tratamiento con vancomicina MAÑES SEVILLA M, LABRADOR ANDÚJAR N, ARIAS MOYA MA, PRATS OLIVÁN P, GUTIÉRREZ ORTEGA C, MONTENEGRO ÁLVAREZ DE TEJERA P | 209 |
| Prostaglandinas vaginales en la inducción del parto a término: misoprostol <i>versus</i> dinoprostona RECUERO GALVE L, MARTÍ GIL C, MEJÍA RECUERO M, SÁNCHEZ GUNDÍN J, BALLESTER CARBONELL JP, BARREDA HERNÁNDEZ D | 217 |
| Experiencia de utilización de agentes biológicos para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave RUIZ-GUTIÉRREZ J, ALONSO-CASTRO V, CATENA-RALLO P, ROUSTÁN-GULLÓN G | 223 |

Original Breve

| | |
|--|-----|
| Análisis de la efectividad y seguridad de bevacizumab en el tratamiento "off label" de gliomas malignos MANRESA RAMÓN N, SÁNCHEZ MARTÍNEZ I, TITOS ARCOS JC, LEÓN VILLAR J, SELVI SABATER P | 231 |
|--|-----|

Revisión

| | |
|---|-----|
| Abstinencia alcohólica en el paciente hospitalizado: lo que el farmacéutico clínico debe conocer GALLEGO MUÑOZ C, RODRÍGUEZ MATEOS ME, MANZANO MARTÍN MV | 237 |
|---|-----|

Artículo Especial

| | |
|--|-----|
| Compounding pharmacies: necesidad de regulación ante amenazas a la salud pública GARRO RODRÍGUEZ A, ESCUTIA GUTIÉRREZ R | 243 |
|--|-----|

Carta al Director

| | |
|--|-----|
| Valoración de la información que poseen padres de pacientes pediátricos internados en cuanto a la utilización de medicación en aerosol GRUNBAUM J, MILANO GIL A, RAPELIUS S, SÁNCHEZ EV | 249 |
|--|-----|

Casos Clínicos

| | |
|---|-----|
| Sertralina y convulsiones MENCHÉN VISO B, SAAVEDRA QUIRÓS V, RUÍZ GUTIÉRREZ J, SÁNCHEZ GUERRERO A | 255 |
| Tromboembolismo venoso como reacción adversa a epoetina zeta en un paciente con hepatitis C MENDOZA-AGUILERA M, FERRANDO-PIQUERES R, ÁLVAREZ-MARTIN T, MINGUEZ-GALLEGO C | 257 |
| Hemorragia digestiva irreversible en paciente tratado con dabigatrán ROMERO-CANDEL G, GARCÍA-MARTÍNEZ EM, CUESTA-GARCÍA P, BAUTISTA-SIRVENT F | 260 |

SUMMARY

Editorials

| | |
|---|-----|
| New challenges in the Spanish hospital pharmacy VENTURA CERDÁ JM | 205 |
| New technologies and the future of oncology pharmacy CAJARAVILLE G | 207 |

Originals

| | |
|--|-----|
| Incidence of nephrotoxicity in patients monitored on treatment with vancomycin MAÑES SEVILLA M, LABRADOR ANDÚJAR N, ARIAS MOYA MA, PRATS OLIVÁN P, GUTIÉRREZ ORTEGA C, MONTENEGRO ÁLVAREZ DE TEJERA P | 209 |
| Vaginal prostaglandins for labor induction at term: misoprostol <i>versus</i> dinoprostone RECUERO GALVE L, MARTÍ GIL C, MEJÍA RECUERO M, SÁNCHEZ GUNDÍN J, BALLESTER CARBONELL JP, BARREDA HERNÁNDEZ | 217 |
| Experience of use of biologic agents for the treatment of moderate to severe psoriasis RUIZ-GUTIÉRREZ J, ALONSO-CASTRO V, CATENA-RALLO P, ROUSTÁN-GULLÓN G | 223 |

Original Brief

| | |
|---|-----|
| Analysis of the effectiveness and safety of bevacizumab in the treatment "off label" malignant gliomas MANRESA RAMÓN N, SÁNCHEZ MARTÍNEZ I, TITOS ARCOS JC, LEÓN VILLAR J, SELVI SABATER P | 231 |
|---|-----|

Review

| | |
|--|-----|
| Alcohol withdrawal in hospitalized patients: what the clinical pharmacist should know GALLEGO MUÑOZ C, RODRÍGUEZ MATEOS ME, MANZANO MARTÍN MV | 237 |
|--|-----|

Special Article

| | |
|---|-----|
| Compounding pharmacies: need to control due to threats to public health GARRO RODRÍGUEZ A, ESCUTIA GUTIÉRREZ R | 243 |
|---|-----|

Letter to the Editor

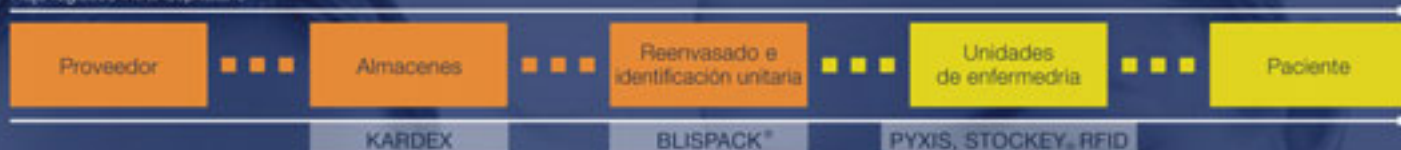
| | |
|---|-----|
| Assessment of the information that parents have admitted pediatric patients regarding the use of aerosol medication GRUNBAUM J, MILANO GIL A, RAPELIUS S, SÁNCHEZ EV | 249 |
|---|-----|

Clinical Cases

| | |
|---|-----|
| Sertraline and seizures MENCHÉN VISO B, SAAVEDRA QUIRÓS V, RUÍZ GUTIÉRREZ J, SÁNCHEZ GUERRERO A | 255 |
| Venous thromboembolism and adverse reaction to epoetin zeta in a patient with hepatitis C MENDOZA-AGUILERA M, FERRANDO-PIQUERES R, ÁLVAREZ-MARTIN T, MINGUEZ-GALLEGO C | 257 |
| Irreversible gastrointestinal bleeding in patients treated with dabigatran ROMERO-CANDEL G, GARCÍA-MARTÍNEZ EM, CUESTA-GARCÍA P, BAUTISTA-SIRVENT F | 260 |

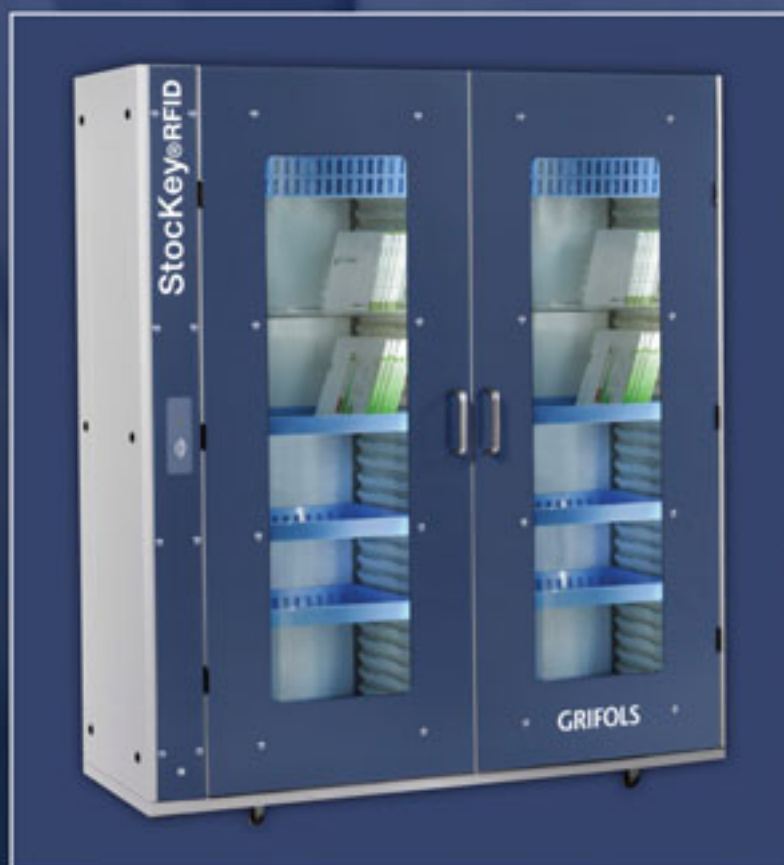
HospitalLogistics

Flujo logístico intrahospitalario



StocKey® RFID

Control y trazabilidad para productos de alto coste



- Almacenamiento seguro con acceso controlado
- Trazabilidad completa de movimientos de producto, con registro de números de serie/lote
- Visibilidad de stocks y movimientos en tiempo real
- Alertas proactivas sobre caducidades
- Cargo a paciente o asignación de costes por área/tipo de procedimiento



Para más información:
hospital.latam@grifols.com

GRIFOLS

www.grifols.com

Editoriales

Nuevos retos en la farmacia hospitalaria española

Rev. O.F.I.L. 2015, 25;4:205-206

Fecha de recepción: 14/10/2015 - Fecha de aceptación: 15/10/2015

VENTURA CERDÁ JM

Subdirector de Optimización e Integración Terapéutica. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Consejería de Sanidad Universal y Salud Pública. Comunidad Valenciana (España)

En España, y particularmente en la Comunidad Valenciana, el modelo de atención y prestación farmacéutica del sistema sanitario público se ha desarrollado, a lo largo de los últimos veinte años, sobre la base de estructuras farmacéuticas diferenciadas y reguladas de forma independiente. Entre ellas se encuentran los servicios de Farmacia Hospitalaria (incluyendo los Hospitales de atención a pacientes crónicos y de larga estancia), los servicios de Farmacia de Área o de Atención Primaria, los Servicios de Farmacia Socio Sanitarios o las Oficinas de Farmacia entre otras. El desarrollo y regulación independiente dificulta la consecución de objetivos comunes o la implantación de procesos farmacoterapéuticos centrados en los pacientes, y favorece que cada estructura o servicio se centre en sus propias necesidades asistenciales, con diferentes abordajes para un mismo proceso asistencial y numerosos sistemas de información no integrados entre sí. Atendiendo exclusivamente a la evolución de la farmacia de hospital española, en la actualidad goza de alta especialización y capacitación, siendo el farmacéutico de hospital referente en todo lo relacionado con los medicamentos, la seguridad y la investigación, y una figura clave en muchas áreas terapéuticas complejas como son el cáncer, la patología infecciosa, las enfermedades neurodegenerativas, artropatías, enfermedades raras y otras de elevado impacto sanitario y/o económico. Esta evolución se ha cimentado en la sólida formación tradicional denominada "farmacia clínica" y sus diferentes "secciones", como son la farmacocinética clínica, la nutrición artificial, la distribución en dosis unitarias, la

gestión farmacoterapéutica y logística, la validación farmacoterapéutica, etc, todas ellas enfocadas al paciente ingresado casi con exclusividad. Tan solo a partir de la consolidación de estas áreas y procesos se ha podido centrar la atención en los pacientes y en la consecución de los mejores resultados en cada uno de ellos, considerados individualmente. La atención farmacéutica se ha extendido como modelo de práctica y desarrollado de manera corporativa en los hospitales españoles, en gran parte impulsada por el gran

crecimiento que han supuesto los pacientes no ingresados que requieren medicamentos de uso hospitalario (denominados, a mi entender erróneamente, "externos" –ajenos al hospital–) y la de la asistencia en hospital de día (denominados "ambulantes"). En ambos casos, son pacientes no ingresados en el hospital, mayoritariamente crónicos, pluripatológicos y polimedcados, con nuevas necesidades de formación e información, cuya farmacoterapia no está exclusivamente dirigida por un médico o equipo asistencial ni limitada al entorno de la atención especializada. Entramos en una nueva perspectiva, con grandes retos y oportunidades, que deben permitir la consolidación definitiva de la farmacia hospitalaria.

Respecto del entorno. La farmacia en los hospitales debe alinearse con las líneas estratégicas de los sistemas de salud, fundamentalmente encaminadas hacia la promoción de la salud, la prevención, la cronicidad y comorbilidad (que incluye la polimedicación), las patologías de mayor prevalencia y las de alto impacto sanitario y económico, todo ello garantizando la equidad y la sostenibilidad del sistema.

La farmacia en los hospitales debe alinearse con las líneas estratégicas de los sistemas de salud, fundamentalmente encaminadas hacia la promoción de la salud, la prevención, la cronicidad y comorbilidad, las patologías de mayor prevalencia y las de alto impacto sanitario y económico, todo ello garantizando la equidad y la sostenibilidad del sistema

Entre los retos y oportunidades, hay muchos por delante. Muy relevante es el que se abre respecto la formación de los nuevos farmacéuticos que, en lo sucesivo, serán especialistas en farmacia hospitalaria y de atención primaria. En este sentido, el primer acometido que habrá que resolver es la acreditación de los servicios para formar a los residentes, pero este hecho permitirá adoptar nuevas visiones y perspectivas de la asistencia, evitando la endogamia e incrementará, sin duda, el nivel científico y técnico de los profesionales que trabajan en los servicios de farmacia hospitalaria. A medio plazo el gran reto será, sin duda, la integración entre las estructuras farmacéuticas, no solo desde el punto de vista funcional sino también estructural. Otro reto enfocado a garantizar la continuidad asistencial será, sin duda, la integración de los sistemas de información, tanto los intrahospitalarios como los utilizados en atención primaria, sociosanitaria o en las oficinas de farmacia. Todo ello muy relacionado con la adaptación a entornos distintos de trabajo, con pacientes distintos, en cantidad y calidad, con resultados de salud distintos y sistemas de información nuevos, con perspectivas y abordajes poblacionales. Y ello sin dejar de tratar los pacientes hospitalizados y sin disminuir la calidad asistencial, para lo cual será necesaria la tan recurrida "reingeniería". En este caso, orientando el personal hacia una mayor especialización, ajustando las capacidades y aptitudes a los puestos de trabajo, automatizando e informatizando procesos para incrementar la seguridad y reducir las necesidades de recursos humanos destinadas a procesos repetitivos. Cabe asumir, por tanto, la vinculación entre la perspectiva ambulatoria de la prestación farmacéutica y la perspectiva de la atención institucionalizada (ingreso hospitalario). Dado que con toda seguridad, el incremento de recursos no será proporcional a las necesidades, en el nuevo marco de atención farmacéutica será necesario optimizar algunos de los procesos, fundamentalmente los orientados a disminuir la duplicidad de acciones y funciones y a aumentar la eficiencia. En este sentido, un aspecto fundamental será la evaluación y selección de medicamentos más eficiente,

desde la perspectiva del sistema sanitario y no desde la perspectiva de un hospital concreto, al menos para aquellos medicamentos de mayor impacto sanitario y económico. La evaluación, selección y posicionamiento terapéutico, así como el establecimiento de los criterios de utilización de medicamentos en los departamentos de salud debe sustentarse en los expertos que el propio sistema sanitario dispone, con especial relevancia en los farmacéuticos de hospital. El resultado de este proceso se orienta a la conformación de una guía farmacoterapéutica común para todo el sistema sanitario, que permitirá, por una parte, garantizar la equidad para todos los pacientes independientemente de donde se estén tratando y, por otra, incrementar la eficiencia de las adquisiciones y mejorar la capacidad de gestión logística. Para ello, estrategias fundamentales pueden ser el impulso de unidades de compras centralizadas, acuerdos de riesgo compartido o negociación por precio-volumen, en muchos casos en alianza con organismos de ámbito nacional. Por último, en aras de la equidad y la eficiencia del sistema, las actuaciones dirigidas a racionalizar el uso de los medicamentos deben surgir como programas corporativos, basados en la utilización de los fármacos más eficientes en las patologías más prevalentes o de mayor impacto. Estos programas deben estar regidos por los propios profesionales expertos en las fases de diseño, implementación y seguimiento, sin omitir la incorporación de las variables que permitan en cada caso la evaluación de resultados en salud y, por tanto, permitan la evaluación de la efectividad del programa, no solo en términos económicos, sino también en impacto sobre la salud de los pacientes y la población. En conclusión, la Farmacia Hospitalaria en España debe contribuir de forma activa a la implantación de un modelo de atención farmacéutica orientado a la equidad, la eficiencia y a la obtención de resultados de salud, que garantice la continuidad asistencial y se centre en la cronicidad, las comorbilidades y la polimedicación sin por ello disminuir la calidad prestada a los pacientes agudos durante su estancia hospitalaria.

Las nuevas tecnologías y el futuro de la farmacia oncológica

Rev. O.F.I.L. 2015, 25;4:207-208

Fecha de recepción: 05/08/2015 - Fecha de aceptación: 18/08/2015

CAJARAVILLE G

Jefe del Servicio de Farmacia. Director de Calidad y Sistemas de Información.
Fundación Onkologikoa. San Sebastián (España)

Hace algunos años eran muy pocos los farmacéuticos que se dedicaban a la oncología. Y los que lo hacían, se concentraban de forma casi exclusiva en la tarea de preparar la quimioterapia. Esta actividad se había visto impulsada por la identificación del riesgo ocupacional asociado a la manipulación de citostáticos y la necesidad de centralizar y profesionalizar esta actividad en los hospitales.

Pero en nuestra profesión hay mucha inquietud, en el buen sentido, y mucho compromiso, y como era de esperar, aquellos farmacéuticos pusieron en marcha nuevas actividades que aportaban valor. Además de la implantación de sistemas de manipulación más seguros, pusieron el foco en la seguridad del paciente y en la calidad global de las preparaciones e iniciaron la informatización del proceso farmacoterapéutico oncológico.

Consiguieron grandes avances, pero enseguida se dieron cuenta de que todo esto no era suficiente para satisfacer las tremendas necesidades de los pacientes oncológicos y que su contribución podía ser aún mayor. Decidieron ponerse en contacto entre ellos, ayudarse y cooperar, intercambiar opiniones y experiencias, aprender unos de otros. Así surgió en España el Grupo Español para el desarrollo de la Farmacia Oncológica (GEDEFO). Y en otros países se dieron experiencias semejantes con mayor o menor éxito.

Y sobre estos pilares empezaron a poner en marcha actividades de atención farmacéutica e iniciaron una aproximación a los equipos multidisciplinares oncológicos. Pero este tipo de iniciativas eran aisladas y solamente algunos farmacéuticos consiguieron un nivel de integración adecuado e iniciaron programas de Atención Farmacéutica con interacción directa con los pacientes. Los profesionales de la oncología no reconocían aún la figura del

farmacéutico oncológico sino la de aquellas personas individuales cuya experiencia conocían y valoraban, pero que consideraban extraordinaria, en el sentido de "poco común". Escuché algunos comentarios entre oncólogos en aquel tiempo: "Pues yo tengo una farmacéutica que...", o "si vieras lo bien que nos viene tener un farmacéutico que...".

Las limitaciones eran enormes. Había muy escasa disponibilidad de tiempo, gran distancia física que daba lugar a lejanía en todos los sentidos de la palabra, y sobre todo déficit de conocimientos. Y esta última limitación era mucho más que eso. Era, en realidad, un requisito, una exigencia para poder integrarse en equipos super-especializados ("ya

no son oncólogos, son oncólogos de mama, o de pulmón..."), que se dedican a una especialidad de alta complejidad y continuo cambio, con un importantísimo componente de investigación clínica.

Y entonces empezaron a llegar los medicamentos de alto precio. El gasto empezó a crecer exponencialmente y todos los hospitales y Servicios de Farmacia consideraron necesario dedicar más farmacéuticos a la oncología, aunque sólo fuera para "controlar el gasto". Y entonces se produjo un fenómeno de conjunción de astros: aumentó la masa crítica de farmacéuticos dedicados a la oncología y sobre todo aumentó de forma importante el conocimiento. Los programas de formación de GEDEFO y de otras Instituciones, especialmente el que permitió acceder a tantos profesionales al certificado de farmacia oncológica otorgado por el *Board of Pharmaceutical Specialities* americano (BPS), el cuarto año de la especialidad en España, la generosidad de muchos líderes que contribuyeron al desarrollo colectivo.... Fue una reacción en cadena, y tuvo la potencia e impacto

Las nuevas tecnologías nos permiten acceder a la información completa de los pacientes (sistemas de historia clínica electrónica con integración de niveles asistenciales) y por tanto llegar a pacientes a los que aun no hemos visto, aplicar nuestro conocimiento y seleccionar los pacientes que más se van a beneficiar de programas de Atención Farmacéutica

de una reacción nuclear porque cambió la figura del farmacéutico oncológico. Y la palanca de este cambio fue el conocimiento. Quizás habría que matizar: "la generalización del conocimiento en el colectivo".

El conocimiento nos dio reconocimiento, y este facilitó la proximidad y la integración, y así aumentó nuestra experiencia clínica y nuestra capacidad para asumir responsabilidades. Y por fin encontramos una manera mejor de aportar valor al equipo.

Qué gran momento ¡¡Lo habíamos conseguido!! ¿Lo habíamos conseguido? Bueno, en este camino no cabe la autocomplacencia. Todavía quedaba y queda mucho por hacer. Aunque nuestros recursos han aumentado, todavía no son suficientes para hacer un auténtico despliegue de atención farmacéutica centrada en el paciente. En un momento de crisis como el que nos toca vivir no es fácil justificar incrementos de plantilla, especialmente si se tiene en cuenta que en muchos hospitales se han implantado consultas de enfermería, cuya actividad se solapa parcialmente con la nuestra, y que el nivel salarial de los farmacéuticos es idéntico al de los facultativos médicos. El hecho de que proliferan los tratamientos orales de quimioterapia plantea una nueva problemática con necesidades de educación al paciente, promoción del cumplimiento del tratamiento o gestión de interacciones, planteando nuevos retos para el farmacéutico oncológico.

Por otra parte, los requisitos de "Normas de buena manufactura" o GMP se van extendiendo a nuestro medio. En muchas ocasiones nuestras instalaciones, personal y procedimientos distan mucho de alinearse con esta forma de trabajo.

Y también está la llamada "crisis de la medicina basada en la evidencia". La medicina basada en la evidencia se consideraba la panacea, pero en realidad, desde un punto de vista práctico, solo nos da respuesta con rigor a un reducido número de pacientes. Se ha señalado que los pacientes incluidos en los EC no representan a la población real, cuyas comorbilidades son cada vez mayores. Con frecuencia nos faltan comparaciones directas entre alternativas, los nuevos conocimientos para clasificar a los pacientes según las características moleculares de los tumores no se usaron en los criterios de inclusión, y sin embargo, pueden condicionar el pronóstico o la respuesta al tratamiento, etc.

La única solución para vencer esta incertidumbre en la toma de decisiones es conocer la efectividad de los tratamientos en la práctica clínica habitual. Aunque hace algu-

nos años esto resultaba casi imposible por su complejidad, hoy en día existe tecnología que lo permite, y además en tiempo real, y casi de forma inmediata, gracias a las herramientas de análisis masivo de datos. En poco tiempo será posible desarrollar sofisticados sistemas de ayuda a la decisión clínica considerando todas y cada una de las características de cada paciente. La medicina personalizada.

A lo largo del tiempo, la farmacia oncológica ha ido evolucionando apoyándose en diferentes palancas. Primeramente la creación de unidades centralizadas para minimizar el riesgo ocupacional, luego el desarrollo de grupos de trabajo. Después el acceso al conocimiento. ¿Y ahora que nos toca? En mi opinión, la siguiente palanca es el aprovechamiento eficiente de las nuevas tecnologías. Según el acceso que tengamos a ellas y como las apliquemos conseguiremos seguir dando valor.

Las nuevas tecnologías nos permiten acceder a la información completa de los pacientes (sistemas de historia clínica electrónica con integración de niveles asistenciales) y por tanto llegar a pacientes a los que aun no hemos visto, aplicar nuestro conocimiento y seleccionar los pacientes que más se van a beneficiar de programas de Atención Farmacéutica. Nos permiten implantar medidas de gran impacto desde la perspectiva de la seguridad del paciente, poner en marcha sistemas de medida de resultados en el mundo real y basándose en estos, implantar revolucionarios sistemas de ayuda a la decisión clínica. La robótica en preparación nos alinea con las GMP y nos da la herramienta para dar pasos decisivos en la seguridad del paciente y en seguridad ocupacional. Los nuevos dispositivos móviles nos acercan a los pacientes y brindan la oportunidad de poner a su alcance herramientas educativas y de soporte, así como sistemas de monitorización y comunicación.

Son solo algunos ejemplos. Las posibilidades son inmensas. Creo firmemente que la tecnología es la nueva palanca. No se trata de cambiar nuestro foco de proveer atención farmacéutica directa a los pacientes, sino utilizar la tecnología para hacerlo con mayor eficiencia. Pero es importante que definamos cómo nos situamos en este nuevo escenario. Nuestro reto es definir el mejor abordaje, y sobre todo colaborar con los demás profesionales e incluso ejercer liderazgo, cuando proceda, para implantar estas nuevas tecnologías, sin olvidar que no son un fin sino las herramientas de las que podemos servirnos para conseguir mejorar los resultados en salud de los pacientes oncológicos, nuestra razón de ser.

Originales

Incidencia de nefrotoxicidad en pacientes monitorizados en tratamiento con vancomicina

Rev. O.F.I.L. 2015, 25;4:209-215

Fecha de recepción: 07/10/2014 - Fecha de aceptación: 31/05/2015

MAÑES SEVILLA M¹, LABRADOR ANDÚJAR N², ARIAS MOYA MA³, PRATS OLIVÁN P⁴, GUTIÉRREZ ORTEGA C⁵,
MONTENEGRO ÁLVAREZ DE TEJERA P⁴

1 Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid (España)

2 Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de la Salud. Madrid (España)

3 Servicio de Farmacia. Hospital Fundación Jiménez Díaz. Madrid (España)

4 Servicio de Farmacia. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid (España)

5 Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid (España)

RESUMEN

Objetivo: La vancomicina es un fármaco susceptible de monitorizar con el objetivo de aumentar su efectividad, limitando los efectos adversos. Entre estos efectos adversos se encuentra la nefrotoxicidad, relacionada entre otros factores con concentraciones plasmáticas valle mayores a 15 mg/l y tratamientos superiores a 7 días. El objetivo del estudio es conocer la incidencia de nefrotoxicidad hallada en pacientes en tratamiento con vancomicina y conocer si existe una relación entre las concentraciones séricas valle de vancomicina y la nefrotoxicidad.

Metodología: Se realizó un estudio transversal, retrospectivo, observacional y descriptivo. Se incluyeron 40 pacientes adultos tratados con vancomicina durante el año 2013, con al menos una determinación de concentraciones plasmáticas. La nefrotoxicidad se determinó en base a las concentraciones séricas de creatinina.

Resultados: La incidencia de nefrotoxicidad fue de un

22,5%. Los pacientes con concentraciones séricas de vancomicina superiores a 20 mg/l presentaron 2,4 veces más riesgo de sufrir nefrotoxicidad (IC 95%: 1,1-5,6) que los que presentaron una concentración plasmática inferior a 20 mg/l. La aceptación por parte de los clínicos de las recomendaciones realizadas en base a los datos analíticos facilitadas por el Servicio de Farmacia fue del 85%.

Conclusiones: La vancomicina continúa siendo una opción adecuada en el manejo de los pacientes con infecciones graves que requieren alcanzar concentraciones plasmáticas valle en torno a 15-20 mg/l e incluso hasta 25 mg/l, siempre y cuando se monitoricen las concentraciones plasmáticas de vancomicina y la función renal, así como otros factores de riesgo que puedan estar asociados a nefrotoxicidad, ajustando la dosis a la situación fisiopatológica de cada paciente. El seguimiento de los informes farmacocinéticos, por parte de los clínicos, fue satisfactorio.

Palabras clave: Vancomicina, nefrotoxicidad, monitorización.

Correspondencia:
Mireya Mañes Sevilla
C/ Pizarra, 5 (7ºA)
28005 Madrid
Correo electrónico: mireya.manes@salud.madrid.org

Incidence of nephrotoxicity in patients monitored on treatment with vancomycin

SUMMARY

Objective: The vancomycin is a glycopeptide antibiotic subject to be monitored with the goal of increase its efectivity, restricting the adverse effects. One of this adverse effect is the nephrotoxicity, relationed among other factors with a plasma level up to 15 mg/l and treatments with a duration higher to 7 days. The objective of the study is knowing the impact of nephrotoxicity associated with the use of vancomycin. **Methods:** A cross, retrospective, observational and descriptive study was ca-

ried out. 40 patients treated with vancomycin throughout 2013 were included in our study, with at least a determination of plasma levels. Nephrotoxicity was determined according to serum concentration of creatinine. **Results:** The incidence of nephrotoxicity was 22.5%. The patients with serum concentratios of vancomycin higher than 20 mg/l had 2.4 times more risk in suffering nephrotoxicity (IC 95%: 1.1-5.6) compared with those who had plasma levels lower than 20mg/l. The acceptance by the

clinicians about the recommendations issued based on the analytical data provided by the Pharmacy Service was 85%.

Conclusions: The vancomycin continues being an appropriate option in management of the patients with severe infections that requires to reach plasma levels around 15-20 mg/l or even up to 25 mg/l. The plasma levels of vancomycin and renal function, as well as another risk factors that may be associated with nephrotoxicity, must be monitored adjusting the dose to the pathophysiologic condition of each patient. The acceptance of the pharmacokinetic reports by the clinicians was satisfactory.

Key Words: Vancomycin, nephrotoxicity, monitorization.

INTRODUCCIÓN

La vancomicina es un antibiótico glucopeptídico tricíclico perteneciente al grupo farmacoterapéutico J01XA01 de la clasificación anatómico-farmacoterapéutica^{1,2}. Actúa inhibiendo la síntesis de péptido glucano en un paso metabólico diferente y previo al de los β -lactámicos; además, altera la permeabilidad de la membrana citoplasmática e inhibe la síntesis de RNA³. Está indicada para el tratamiento de infecciones severas producidas por microorganismos gram-positivos, como *Staphylococcus aureus meticilin resistente* (SARM), *Staphylococcus coagulasa negativos* (incluido *Staphylococcus epidermidis*) y *Enterococcus spp.*^{4,5} que son resistentes a los antibióticos β lactámicos o en pacientes con historia de alergia grave a penicilina⁶. Puede emplearse de forma empírica cuando se sospecha que existe infección por alguno de estos microorganismos antes de conocerse el resultado del antibiograma¹. La dosis recomendada según ficha técnica¹ para adultos con una función renal normal es de 2 g, administrada como 500 mg cada 6 horas o 1 g cada 12 horas⁶. Normalmente se observa una mejora entre las 48 y 72 horas. La duración total de la administración está determinada por el tipo y gravedad de la infección y la respuesta clínica del paciente. Para la endocarditis bacteriana, el régimen generalmente aceptado es de 1 g de vancomicina por vía intravenosa cada 12 horas durante 4 semanas, ya sea sola o en combinación con otros antibióticos. En función del patógeno involucrado, puede ser necesario un tratamiento más largo de hasta 6 semanas. Para la profilaxis preoperatoria frente a la endocarditis bacteriana antes de la cirugía, a los adultos se les administra por vía intravenosa 1 g de vancomicina y dependiendo del tiempo y tipo de cirugía, puede administrarse una dosis de 1 g 12 horas después de la cirugía. En los pacientes con insuficiencia renal, debe ajustarse la dosis para evitar concentraciones tóxicas en suero y deben controlarse de forma periódica las concentraciones de vancomicina en suero¹. Otras fuentes recomiendan dosis de vancomicina entre 15-20 mg/kg cada 8-12 horas siendo necesario un ajuste de dosis según la función renal^{7,8}.

En relación a sus características farmacocinéticas, la vancomicina no sigue un modelo monocompartmental sino que se ajusta a un modelo farmacocinético más complejo compuesto por uno, dos e incluso tres compartimentos⁸. Presenta una baja biodisponibilidad oral⁹ y por ello para el tratamiento de infecciones sistémicas debe administrarse por vía intravenosa (iv). Debido a la producción de reacciones locales e histamínicas, la vía intramuscular (im) debe evitarse^{3,10}. La vancomicina penetra en la mayoría de los espacios corporales aunque las concentraciones que alcanza son variables y un tanto dependientes del grado de inflamación⁹. En los adultos, una dosis intravenosa única de 1 g da lugar a concentraciones plasmáticas de 15 a 30 miligramo por litro (mg/l) 1 hora después de una perfusión de 1 a 2 horas. El volumen de distribución es de 0,4-1 l/kg de peso y se une entre un 10% y un 50% a proteínas plasmáticas. Los factores que afectan a la actividad general de la vancomicina incluyen su distribución en los tejidos, tamaño del inóculo y los efectos de unión a las proteínas^{1,9}. La vancomicina se metaboliza solamente en una pequeña proporción. Después de la administración parenteral, se elimina casi completamente a través de filtración glomerular⁹. La semivida de eliminación es de aproximadamente 4-6 horas en adultos con una función renal normal, en pacientes con insuficiencia renal, la semivida de eliminación en el suero puede estar considerablemente aumentada (hasta 7,5 días)¹.

La monitorización de concentraciones plasmáticas de los antimicrobianos tiene como objetivo aumentar su efectividad, limitando los efectos adversos¹¹. Está indicada en aquellos fármacos con un margen terapéutico estrecho, donde el intervalo entre la concentración eficaz y la tóxica es pequeño¹². La vancomicina se incluye dentro de este grupo de fármacos que deberían de ser monitorizados. La posibilidad de ajustar la dosis a partir de la determinación de sus concentraciones en plasma ha constituido un avance muy importante, siendo una herramienta útil para la optimización de la terapia¹³. En el tratamiento con vancomicina existe controversia sobre cuál es el índice Farmacocinético/Farmacodinámico (PK/PD) que mejor

predice el resultado terapéutico, ya que algunos autores consideran que es el cociente entre el área bajo la curva (ABC) y la concentración mínima inhibitoria (CMI)^{6,12}, mientras que otros clasifican este antibiótico como "tiempo dependiente"^{1,13}.

Las reacciones adversas más frecuentes son flebitis y reacciones pseudoalérgicas relacionadas con una administración de la vancomicina intravenosa demasiado rápida, ototoxicidad y nefrotoxicidad^{1,6-9,11,14}.

Por ello, además de la monitorización de las determinaciones de concentración plasmática de fármaco valle o antes de la siguiente dosis, se deberían obtener también los datos de concentración sérica de creatinina antes, durante y al finalizar la terapia con vancomicina con el fin de controlar la evolución de la función renal y detectar una posible nefrotoxicidad^{15,16}.

Es importante recalcar que las concentraciones de vancomicina consideradas fuera de un contexto clínico no permiten predecir el éxito o fracaso terapéutico, es necesario interpretarlas en relación con la fisiopatología y otros síntomas y signos de eficacia y toxicidad¹³.

A pesar de su uso generalizado, hay una creciente preocupación acerca del futuro papel de la vancomicina, en particular entre los pacientes con infecciones graves por SARM con CMI mayor a 1 mg/l⁷. Aunque el lugar de infección y los factores relacionados con el patógeno están relacionados con la eficacia del tratamiento^{17,18}, una posible explicación del fracaso terapéutico en estos pacientes puede deberse a una dosificación sub-óptima^{16,19,20}. Para la optimización del tratamiento en pacientes que presentan infecciones graves, como endocarditis, infecciones del aparato respiratorio inferior (p.ej. neumonía), infecciones intraabdominales (p. ej. peritonitis), infecciones de la piel y de los tejidos blandos (p.ej. úlceras en el pie diabético), infecciones del tracto urinario y septicemia, se recomienda una dosificación intensiva alcanzando unas concentraciones plasmáticas valle entre 15 y 20 mg/l⁷ e incluso hasta 25 mg/l en infecciones óseas y articulares (p.ej. osteomielitis) dada la mala penetración de la vancomicina en el hueso¹³ y una relación AUC/CMI superior a 400^{8,9}. Por otro lado, esta intensificación de las dosis se ha relacionado con un aumento de la nefrotoxicidad inducida por vancomicina^{11,16,19,20}. Sin embargo esa incidencia es variable de unos estudios a otros y se relaciona con otros factores de riesgo.

En base a lo expuesto, se ha planteado estudiar la incidencia de nefrotoxicidad asociada al tratamiento con vancomicina en los pacientes en los que se han monitorizado las concentraciones plasmáticas de fármaco. Para lo cual, se va a determinar si existe una correlación entre las concentraciones plasmáticas y la diferencia de concentración de creatinina sérica final e inicial. Así mismo se planteó conocer el grado de aceptación por parte del clínico de las recomendaciones farmacocinéticas realizadas en base a las concentraciones plasmáticas de fármaco y de creatinina sérica del paciente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal, retrospectivo, observacional y descriptivo. Se llevó a cabo en el área de Farmacocinética del Servicio de Farmacia y Productos Sanitarios del Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla de Madrid. Se incluyeron los pacientes tratados con vancomicina durante el año 2013 con al menos una determinación de las

concentraciones plasmáticas de fármaco. Se excluyeron aquellos pacientes con tratamiento inferior a 3 días, que hubiesen estado sometidos a hemodiálisis, sin datos de concentración sérica de creatinina o a los que se les hubiese extraído o analizado la muestra de manera incorrecta. Se consideró una muestra adecuada, la extraída inmediatamente antes de la administración de la dosis^{10,13,15}. Los datos demográficos y clínicos de los pacientes se obtuvieron a través de la historia clínica electrónica mediante el programa HP-HIS® y se completaron mediante la revisión de la historia clínica en formato papel. Los datos analíticos de concentraciones plasmáticas de vancomicina y concentraciones séricas de creatinina el día de la determinación de las concentraciones plasmáticas, se obtuvieron con el analizador Cobas Integra 400 plus (Roche®).

Las variables recogidas en el estudio se reflejan en la tabla 1.

Método estadístico empleado: Como índices de la tendencia central y de la dispersión de las variables cuantitativas se empleó la mediana y el rango intercuartílico (IQR) una vez comprobada la ausencia de normalidad mediante el test de Kolmogorof-Smirnov (K-S). Para las variables categóricas se emplearon las frecuencias absolutas y relativas porcentuales. Para ver la asociación entre las concentraciones plasmáticas de vancomicina y nefrotoxicidad se empleó el test χ^2 de Pearson. La valoración del efecto se realizó mediante la estimación de la razón de prevalencia (RP). Para conocer la correlación entre las concentraciones plasmáticas del fármaco y el incremento de concentración de creatinina sérica se empleó la prueba estadística Rho de Spearman. Todos los datos se analizaron con el programa SPSS versión 15.0. Se consideró que había diferencias estadísticamente significativas cuando la p fue inferior a 0,05.

RESULTADOS

Durante el período de estudio 46 pacientes requirieron determinaciones de concentración plasmática de vancomicina. Se excluyeron 6 pacientes por no cumplir los criterios de inclusión: 2 pacientes por encontrarse en hemodiálisis, 3 por presentar una muestra mal extraída y 1 por una duración de tratamiento inferior a tres días. La mediana de edad fue 77,5 años (66-84); 52,5% mujeres y 47,5% hombres. Los servicios que solicitaron determinar las concentraciones plasmáticas de vancomicina fueron, Medicina Interna (37,5%), Unidad de Cuidados Intensivos (12,5%), Neumología (12,5%), Cirugía (10%), Onco-Hematología (7,5%) y en el 20% restante de los pacientes otros servicios que incluían Nefrología, Radio-terapia, Traumatología, Digestivo, Urología, Unidad de media-corta estancia. En la tabla 2 se reflejan las características de todos los pacientes incluidos en el estudio en función de si presentaron nefrotoxicidad a lo largo del tratamiento con vancomicina.

La incidencia de nefrotoxicidad en el estudio fue de 9 pacientes (22,5%).

Al hacer una estimación del riesgo de presentar nefrotoxicidad en función de las concentraciones plasmáticas de vancomicina, observamos que los pacientes con concentraciones séricas valle de vancomicina superiores a 20 mg/l presentaron 2,4 veces más riesgo de sufrir nefrotoxicidad (IC 95%: 1,1-5,6) que los que presentaron una concentración plasmática inferior a 20 mg/l. Ver tabla 3.

Tabla 1
Variables recogidas durante el estudio

| VARIABLES RECOGIDAS | TIPO DE VARIABLE | OBSERVACIONES |
|---|--|---|
| Edad | Cuantitativa continua | Unidades de medida: años cumplidos corregidos (+0,5) |
| Sexo | Catagórica nominal binaria | Hombre/Mujer |
| Servicio | Catagórica nominal | |
| Dosis | Catagórica ordinal | <1 gr; 1-1,5 gr; 1,6-2 gr; >2 gr |
| Duración de tratamiento | Cuantitativa continua | Unidad de medida: días |
| | Cuantitativa continua categorizada ordinal | <7 días, >7 días |
| CCrs* al inicio del tratamiento | Cuantitativa continua | Unidades de medida: mg/dl |
| CCrs al final del tratamiento | Cuantitativa continua | Unidades de medida: mg/dl |
| Δ CCrs** | Cuantitativa continua | Unidades de medida: mg/dl (diferencia CCrs final menos CCrs inicio) |
| Nefrotoxicidad | Cuantitativa continua categorizada binaria | Sí/No. Se interpretó como nefrotoxicidad, un incremento del 50% de la creatinina inicial o una diferencia mayor a 0,5 mg/dl entre la creatinina final e inicial |
| Concentración plasmática de vancomicina | Cuantitativa continua | Unidades de medida: mg/l |
| | Cuantitativa continua categorizada ordinal | <15 mg/l; 15-20 mg/l; >20 mg/l |
| Nº de niveles plasmáticos de vancomicina | Cuantitativa discreta | Cada nivel de concentración plasmática de vancomicina llevó asociado una recomendación farmacocinética |
| Nº de aceptaciones de la recomendación farmacocinéticas | Cuantitativa discreta | |

CCrs*: concentración de creatinina sérica; Δ CCrs**: incremento de la concentración de creatinina sérica.

Sin embargo al relacionar las medianas del incremento de concentración sérica de creatinina en los diferentes rangos de concentraciones séricas de vancomicina, tal como se muestra en la gráfica 1, no se observaron diferencias significativas.

Se obtuvo una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre las concentraciones plasmáticas de vancomicina y la concentración sérica de creatinina obtenida en cada uno de los niveles solicitados (Gráfica 2).

En total se obtuvieron 87 determinaciones de concentración plasmática valle de vancomicina durante el año de estudio. Las recomendaciones se basaron en las concentraciones plasmáticas de fármaco obtenidas, el tipo de infección y las características fisiopatológicas del paciente y se consideraron como niveles superiores a los requeridos en un 48,3% de las determinaciones solicitadas, en el 78,6% de los casos se aceptó la recomendación procediendo a un cambio para adecuar la posología. En un 12,6% se encontraron unas concentraciones plasmáticas de vancomicina inferiores al rango terapéutico, se les recomendó un incremento de dosis para obtener concentraciones plasmáticas en rango terapéutico y tuvo una aceptación del 81,8%. En un 39,1% de los pacientes las concentraciones plasmáticas se consideraron dentro del rango terapéutico recomendándose una continuación de tratamiento a igual pauta posológica que se llevo a cabo en el 94,1%.

DISCUSIÓN

La incidencia de nefrotoxicidad encontrada en este estudio es de un 22,5%. Este dato se encuentra dentro del intervalo reflejado en un metanálisis¹⁶ reciente que abarca todos los estudios publicados hasta la fecha relacionado con la utilización de vancomicina y la incidencia de nefrotoxicidad. En dicho metanálisis se encuentra una correlación entre dosis diarias mayores de 4G al día^{4,7}, concentraciones plasmáticas valle de vancomicina superiores a 15 mg/l y duración de tratamiento superior a 7 días, con un incremento de nefrotoxicidad^{4,11}, sin embargo los resultados de los diferentes estudios incluidos en este metanálisis son variables y la incidencia de nefrotoxicidad oscila de un 5%-43%¹⁶.

Al analizar los principales factores implicados en la aparición de este efecto adverso en este estudio, se observó que solo 2 pacientes de los que presentaron nefrotoxicidad tenían unas concentraciones plasmáticas de vancomicina inferiores a 15 mg/l y 3 pacientes habían presentado una duración de tratamiento inferior a 7 días.

En este estudio hemos observado que con una concentración plasmática valle de vancomicina superior a 20 mg/l existe un incremento de 2,4 veces en el riesgo de nefrotoxicidad. No obstante el intervalo de confianza del 95% es amplio (1,1-5,6), lo que no permite obtener resultados concluyentes siendo necesario incrementar el tamaño muestral.

Al comparar la mediana del incremento de creatinina en función de las concentraciones séricas de vancomicina no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas, pero sí se encuentra una gran dispersión en los incrementos de creatinina a concentraciones superiores a 20 mg/l.

La recta resultante de la correlación de las concentraciones plasmáticas de vancomicina con las concentraciones séricas de creatinina medidas en ese mismo instante no permite explicar más que un 27% ($r^2=0,277$) de la variabilidad de las concentraciones de creatinina, probablemente debido a la existencia de otros factores de riesgo de nefrotoxicidad que no se han tenido en cuenta en este estudio, tales como medicación concomitante (aminogluco-sidos, anfotericina B, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS), bloqueantes de los receptores de la angiotensina II (ARA2) y agentes de contraste intravenoso) o fenómenos patológicos del paciente (diabetes, insuficiencia cardíaca I-IV, hipertensión, EPOC, insuficiencia hepática y/o renal, VIH, cirugía previa) que se han relacionado también con la incidencia de este evento adverso^{7,17,19,20}.

De todo lo expuesto anteriormente se deduce que es difícil determinar el potencial nefrotóxico de la vancomicina. A pesar de que los pacientes con concentraciones plasmáticas superiores a 20 mg/l y una duración de tratamiento mayor a 7 días son más propensos a sufrir nefrotoxicidad, posiblemente también influyan otros factores de riesgo que potencian la aparición de este efecto adverso^{4,7}. Estos datos coinciden con un ensayo clínico donde comparan ceftarolina fosamil con vancomicina en pacientes con infección de piel y partes blandas. La incidencia de nefrotoxicidad asociada a vancomicina en estos pacientes fue de 1,3% (tan solo 0,9% mayor que en el grupo de ceftarolina). Esta baja incidencia de nefrotoxicidad la atribuyen a que los pacientes del ensayo raramente se encontraban en UCI, generalmente presentaban concentraciones plasmáticas de vancomicina menores de 10 mg/l y la duración del tratamiento fue menor de 10 días en la mayoría de los casos²¹. Algunos autores concluyen que la probabilidad de presentar nefrotoxicidad sin esos factores de riesgo adicionales es mínima^{11,20}, lo que coincide con los resultados obtenidos en este estudio. Al igual que consideran otros autores¹¹, la vancomicina continúa siendo una opción adecuada en el manejo de los pacientes con infecciones graves que requieren alcanzar concentraciones plasmáticas en torno a 15-20 mg/l e incluso hasta 25 mg/l, siempre y cuando se monitoricen las concentraciones plasmáticas de vancomicina y la función renal, así como otros factores de riesgo que puedan estar asociados a nefrotoxicidad, ajustando la dosis a la situación fisiopatológica de cada paciente.

Tabla 2
Características en función de la nefrotoxicidad

| | Nº (%) de pacientes | |
|---|-------------------------|-----------------------------|
| | No nefrotoxicidad | Nefrotoxicidad ^a |
| Total nº de pacientes | 31 (77,5) | 9 (22,5) |
| Sexo | | |
| Hombres | 14 (45,2) | 5 (55,6) |
| Mujeres | 17 (54,8) | 4 (44,4) |
| Mediana de edad ^b | 78,5 (65,5-84,5) | 77,5 (68,5-83,5) |
| Dosis/día | | |
| <1 gr | 1 (3,2) | 0 |
| 1-1,5 gr | 8 (25,8) | 4 (44,4) |
| 1,6-2 gr | 21 (67,7) | 5 (55,6) |
| >2 gr | 1 (3,2) | 0 |
| Mediana de duración de tratamiento | 13 (8-19) días | 8 (5,00-8,50) días |
| Mediana Cr inicial | 0,77 mg/dl | 0,83 mg/dl |
| Mediana Cr final | 0,78 mg/dl | 1,88 mg/dl |
| Mediana ΔCCr ^c | 0,03 (-0,14-0,22) mg/dl | 0,87 (0,60-1,31) mg/dl |
| Cp >15 mg/ml algún momento ^d | 24 (77,4) | 7 (77,8) |
| Servicios solicitante niveles | | |
| UCI | 3 (9,7) | 2 (22,2) |
| Medicina Interna | 13 (41,9) | 2 (22,2) |
| Cirugía General | 3 (9,7) | 1 (11,1) |
| Neumología | 4 (12,9) | 1 (11,1) |
| Onco-hematología | 2 (6,5) | 1 (11,1) |
| Otros | 6 (19,4) | 2 (22,2) |
| Número de niveles solicitados por paciente | | |
| 1 | 18 | 3 |
| 2 | 6 | 3 |
| 3 | 4 | 2 |
| 4 | 3 | 1 |
| 7 | 1 | 0 |
| 8 | 1 | 0 |

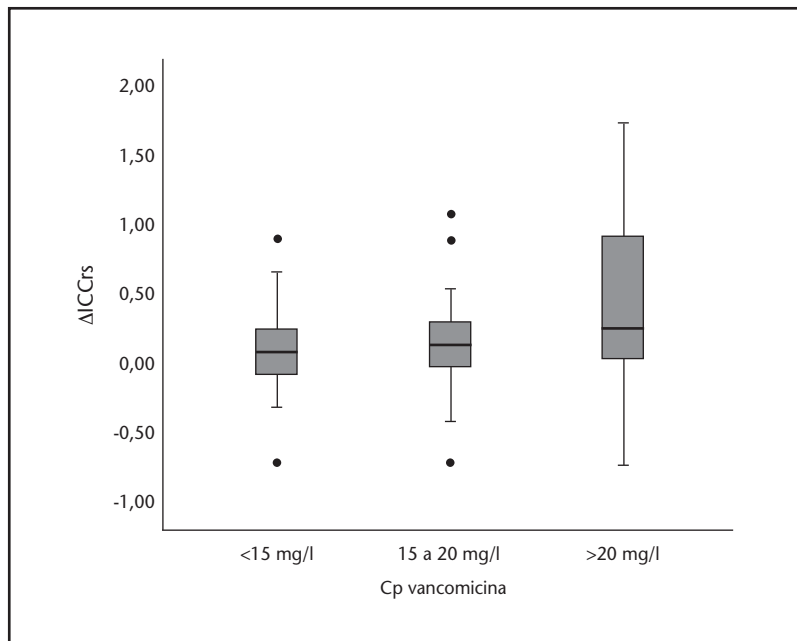
^a: se interpretó como nefrotoxicidad, un incremento del 50% de la creatinina inicial o una diferencia mayor a 0,5 mg/dl entre la creatinina final e inicial.

^b: mediana e IQR (años).

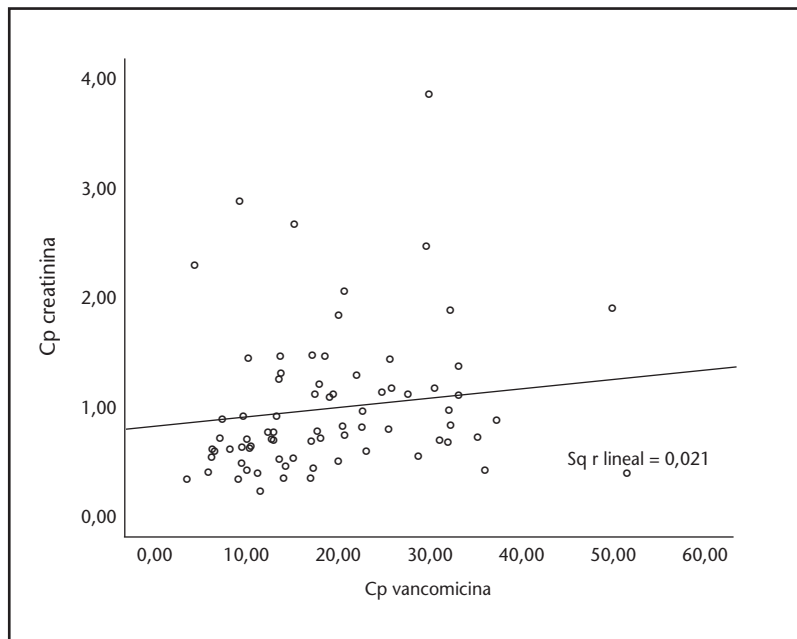
^c: mediana e IQR del ΔCCr (mg/dl).

^d: concentración plasmática (Cp) superiores al rango terapéutico (RT >15 mg/dl).

Gráfica 1
Relación entre las medianas del incremento de concentración sérica de creatinina con las concentraciones séricas de vancomicina



Gráfica 2
Correlación entre la concentración sérica de creatinina con las concentraciones séricas de vancomicina



Cp creatinina: concentración sérica de creatinina obtenida en el momento de la determinación de la concentración sérica de vancomicina.

Es satisfactorio encontrar un alto grado (85%) de aceptación por parte de los clínicos de las recomendaciones realizadas en base a los datos analíticos facilitadas por el Servicio de Farmacia. En el estudio publicado por Darko W. *et al.* consideran la monitorización de vancomicina y

el ajuste posológico coste-efectivo, en concreto en pacientes que reciben otros fármacos nefrotóxicos y en el subgrupo de pacientes ingresados en UCI²².

Los resultados sugieren nuevas vías de investigación ya que éstos no son concluyentes debido a las limitaciones del estudio tanto en el tamaño muestral como en la no identificación de factores de riesgo de nefrotoxicidad descritos anteriormente.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Spanish Agency for Medicines and Health Products. Vancomicina Actavis® Data Sheet [internet]. Madrid. AEMPS. c2012Jul [Update 2012 Dec, cited 2014 Feb] Available from: <http://www.aemps.gob>.
2. WHOCC- ATC/DDD Index [Internet]. [cited 2014 feb 28]; Available from: http://www.whooc.no/atc_ddd_index/.
3. Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E, Marco F. Guía de terapéutica antimicrobiana 2011;182-3.
4. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68:1243-55.
5. Cataldo ML, Tacconelli E, Grilli E, Pea F, Petrosillo N. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin for the treatment of Gram-positive infections: systematic review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2012;67:17-24.
6. Cohen E, Dadashev A, Drucker M, Samra Z, Rubinstein E, Garty M. Once-daily versus twice-daily intravenous administration of vancomycin for infections in hospitalized patients. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002;49:155-60.
7. Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, Drusano GL. Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008;52(4):1330-6.
8. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, JR, Craig W, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2009;66:82-98.

Tabla 3
Tabla de contingencia entre concentraciones séricas de vancomicina superiores a 20 mg/l y nefrotoxicidad

| | | | Nefrotoxicidad | | Total |
|-------------------------------------|---------------------|---------------------|----------------|--------|-------|
| | | | SÍ | NO | |
| Concentración sérica de vancomicina | >20 mg/l | Recuento | 12 | 24 | 36 |
| | | Frecuencia esperada | 7,9 | 28,1 | 36,0 |
| | | % de nefrotoxicidad | 63,2% | 35,3% | 41,4% |
| | <20 mg/l | Recuento | 7 | 44 | 51 |
| | | Frecuencia esperada | 11,1 | 39,9 | 51,0 |
| | | % de nefrotoxicidad | 36,8% | 64,7% | 58,6% |
| Total | Recuento | 19 | 68 | 87 | |
| | Frecuencia esperada | 19,0 | 68,0 | 87,0 | |
| | % de nefrotoxicidad | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |

9. Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 42(Suppl 1):S35-S39.
10. Winter ME. Vancomycin. In: *Basic Clinical Pharmacokinetics*. Fifth Edition. Philadelphia. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. P.459-487.
11. Hazlewood KA, Brouse SD, Pitcher WD, Hall RG. Vancomycin-associated nephrotoxicity: grave concern or death by character assassination? *Am J Med.* 2010; 123:182.
12. Álvarez-Lerma F, Grau S, Marín Casino M, Olaechea P, Sánchez M, Martín E, et al. Monitorización de concentraciones plasmáticas de antibióticos en hospitales españoles. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006;24 (1):14-19.
13. Álvarez-Lerma F, Olaechea P, Grau S, Marín M, Domínguez A, Martínez-Lanao J, et al. Recomendaciones para la monitorización de antibióticos en pacientes críticos ingresados en UCI. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26(4):230-9.
14. Uptodate. Drew, RH. Vancomycin dosing and serum concentration monitoring in adults (Internet). North Carolina (EEUU). Uptodate Waltham [updated 2014 Feb 21, cited 2013 Ene 10]. Available from: <http://www.uptodate.com/>.
15. Bauer LA. Vancomycin. In: *Applied Clinical Pharmacokinetics*. Second Edition. United States of America: McGraw-Hill Companies; 2008. P. 207-298.
16. Van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic Review and Meta-Analysis of Vancomycin-Induced Nephrotoxicity Associated with Dosing Schedules That Maintain Troughs between 15 and 20 Milligrams per Liter. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013;57(2):734-44.
17. Minejima E, Choi J, Beringer P, Lou M, Tse E, Wong-Beringer A. Applying new diagnostic criteria for acute kidney injury to facilitate early identification of nephrotoxicity in vancomycin-treated patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011;55:3278-83.
18. Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, Rodvold KA, Drusano GL. Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clin. Infect. Dis.* 2009;49:507-14.
19. Bosso JA, Nappi J, Rudisill C, Wellein M, Bookstaver PB, Swindler J, et al. Relationship between vancomycin trough concentrations and nephrotoxicity: a prospective multicenter trial. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011;55:5475-9.
20. Pritchard L, Baker C, Leggett J, Sehdev P, Brown A, Bayley B. Increasing vancomycin serum trough concentrations and incidence of nephrotoxicity. *Am J Med.* 2010;123(12):1143-9.
21. Corrado ML. Integrated safety summary of CANVAS 1 and 2 trials: phase III, randomized, double-blind studies evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010. 65(Suppl 4):iv67-iv71.
22. Elting LS, Rubenstein EB, Kurtin D, Rolston KV, Fangtang J, Martin CG, Raad II, Whimbey EE, Manzullo E, Bodey GP. Mississippi mud in the 1990s: risks and outcomes of vancomycin-associated toxicity in general oncology practice. *Cancer.* 1998;83:2597-607.

abbvie

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

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

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

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

www.abbvie.es

PERSONAS. PASIÓN.
POSIBILIDADES.



Prostaglandinas vaginales en la inducción del parto a término: misoprostol *versus* dinoprostona

Rev. O.F.I.L. 2015, 25;4:217-222

Fecha de recepción: 17/02/2015 - Fecha de aceptación: 09/07/2015

RECUERO GALVE L¹, MARTÍ GIL C², MEJÍA RECUERO M², SÁNCHEZ GUNDÍN J¹, BALLESTER CARBONELL JP³, BARREDA HERNÁNDEZ D⁴

1 Licenciada en Farmacia. Residente de Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia

2 Licenciada en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia

3 Licenciado en Medicina. Residente de Ginecología y Obstetricia. Servicio de Ginecología y Obstetricia

4 Licenciada en Farmacia. Jefe de Servicio. Servicio de Farmacia

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

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la efectividad, seguridad y coste de la utilización de misoprostol frente a dinoprostona en la inducción del parto a término.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo (febrero-abril 2013) realizado en un hospital de nivel II. Evaluación de: efectividad [tipo de parto (vaginal/cesárea), tiempo hasta dilatar 3 cm (TDIL), necesidad de oxitocina (NOX) y tiempo hasta parto (TPAR)]; seguridad [hiperestimulación uterina con o sin alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal, test Apgar y reacciones adversas en la madre] y coste. Procesamiento estadístico: SPSSv15.0®.

Resultados: Se incluyeron 17 pacientes (8 misoprostol). Efectividad: 64,7% (n=11) partos vaginales [72,7% misoprostol *versus* 27,3% dinoprostona (p=0,007)]; TDIL 18±9

horas [19,3±7,2 horas misoprostol *versus* 16,2±13,3 horas dinoprostona]; NOX 41,2% (n=7) [71,4% misoprostol *versus* 28,6% dinoprostona]; TPAR 23±10 horas [20,6±12,5 horas dinoprostona *versus* 23,4±10,3 horas misoprostol]. Seguridad: bradicardia fetal e hipertonia uterina (dinoprostona, n=2), todos los recién nacidos alcanzaron puntuaciones totales ≥9 en el test de Apgar, erupción y enrojecimiento cutáneo en la madre (misoprostol, n=1). El coste medio/paciente de misoprostol fue 6,4±2,5€ frente a 37,9€ dinoprostona.

Conclusiones: Misoprostol mostró mejor perfil de efectividad en cuanto a tasa de parto vaginal, seguridad y coste inferior. El inconveniente de dicha prostaglandina fue que TDIL y TPAR fueron superiores, aunque sin diferencias estadísticamente significativas.

Palabras clave: Dinoprostona, misoprostol, inducción del parto, maduración cervical.

Vaginal prostaglandins for labor induction at term: misoprostol *versus* dinoprostone

SUMMARY

Objective: To evaluate effectiveness, safety and cost of using misoprostol *versus* dinoprostone for labor induction at term.

Methods: Observational, retrospective study (February-April 2013) in a level II hospital. Evaluation of: effectiveness [type of birth (vaginal/cesarean), time until dilates 3cm (TDIL), necessity of oxytocin (NOX) and time until birth (TBIR)]; safety [uterine

hyperstimulation with or without alteration fetal cardiac rate, Apgar score, adverse drug events in the mother] and cost. Statistical analysis: SPSSv15.0®.

Results: We included 17 patients (8 misoprostol). Effectiveness: 64.7% (n=11) vaginal delivery [72.7% misoprostol *versus* 27.3% dinoprostone (p=0.007)]; TDIL 18±9 hours [19.3±7.2 hours misoprostol *versus* 16.2±13.3 hours dinoprostone]; NOX 41.2% (n=7) [71.4%

misoprostol *versus* 28.6% dinoprostone]; TBIR 23±10 hours [20.6±12.5 hours dinoprostone *versus* 23.4±10.3 hours misoprostol]. Safety: fetal bradycardia (dinoprostone, n=2); Apgar score ≥9 for all fetus and erythema and uterine hypertonia (misoprostol, n=1). The medium cost/patient of misoprostol was 6.4±2.5€ *versus* 37.9€ dinoprostone.

Conclusions: Misoprostol had better effectiveness than dinoprostone in vaginal delivery, safety and minor cost. The inconvenient of misoprostol was the biggest TDIL and TBIR, but without statistical differences.

Key Words: Dinoprostone, misoprostol, labor induced, cervical ripening.

Correspondencia:
Lidia Recuero Galve
Hermandad Donantes de Sangre, s/n
16002 Cuenca
Correo electrónico: lidiarega@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La inducción del parto (IP) es una de las técnicas más empleadas en obstetricia. Esta práctica se lleva a cabo en aquellos casos en los que la continuación de la gestación representa un riesgo tanto para la madre como para el feto, y la cesárea, en principio, puede no ser la mejor opción¹. Son varias las situaciones que obligan al obstetra a actuar y no esperar el curso fisiológico del embarazo² como determinadas patologías maternas (diabetes, enfermedad hipertensiva del embarazo, EPOC...), embarazo prolongado, rotura prematura de membranas, corioamnionitis, crecimiento intrauterino retardado y anomalías congénitas fetales, entre otras³.

Se entiende por trabajo de IP el proceso mediante el cual, tras un período de viabilidad, se estimulan artificialmente las contracciones uterinas que modifican el cuello, dando lugar al borramiento y dilatación del mismo, con el fin de que el parto tenga lugar por vía vaginal cuando existe una indicación de finalizar la gestación y ésta no se produce espontáneamente²⁻⁴. Es mayoritariamente aplicado cuando la edad gestacional está comprendida entre 40 y 41 semanas cuando no existen indicios de inicio de parto para evitar situaciones de estrés materno y fetal⁵. En los últimos tiempos las técnicas de IP han experimentado un incremento entre las mujeres gestantes primerizas y entre las múltiparas⁶. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que, en países desarrollados, hasta en un 25% de los partos se lleva a cabo el trabajo de IP⁷.

La IP farmacológica se inició el siglo pasado cuando se comenzó a administrar aceite de castor y quinina por vía oral, a lo que posteriormente se adicionó extracto de hipófisis⁸. En la década de los 50, la síntesis de la hormona oxitocina por Du Vigneaud, bioquímico galardonado con el premio Nobel de Química en 1955, marcó un antes y un después, autorizándose la oxitocina sintética para su uso en obstetricia, ya que este fármaco activa la vía de la Fosfolipasa C- inositol y aumenta los niveles de calcio intracelular, estimulando las contracciones en el miometrio⁹. El inconveniente principal de este medicamento es que suele fracasar si el cuello del útero no ha experimentado su maduración fisiológica¹.

Posteriormente, a partir de los años 80-90, aparecieron las prostaglandinas sintéticas: dinoprostona (PGE₂) y misoprostol (PGE₁), las cuales presentan doble acción, ya que favorecen tanto la estimulación de la contractilidad miometrial así como la maduración cervical¹⁰.

El uso de las prostaglandinas ha sido reportado ampliamente en la literatura en diferentes formas farmacéuticas, dosificaciones y vías de administración. Tanto misoprostol, oral o vaginal¹¹⁻¹⁴, como dinoprostona^{15,16}, endocervical o vaginal, han demostrado efectividad como agentes farmacológicos en la IP a término, existiendo incluso estudios comparativos frente a oxitocina en los que han resultado más efectivas en el logro de un parto vaginal dentro de las 24h, pero se han asociado con un mayor riesgo de hiperestimulación uterina¹⁷.

Dinoprostona se presenta en forma de comprimidos vía oral, gel endocervical y sistema de liberación vaginal (SLV), siendo este último el más empleado en la actualidad por su mayor comodidad en la administración. El gel endocervical de dinoprostona fue objeto de sendas notas informativas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) sobre su asociación con la aparición de coagulación intravascular diseminada^{18,19},

además de presentar el inconveniente de no poder retirarse en caso de taquisistolia. El SLV de dinoprostona se administra en forma de una dosis única de 10 mg, a partir de la semana 38 de gestación, que libera, de forma constante, 0,3 mg por hora³. En el transcurso de 24 horas se retira dicho sistema de liberación y en caso de no obtener el efecto deseado se procede a la administración de oxitocina 30 minutos después²⁰.

La PGE₁, misoprostol, fue autorizada inicialmente para la protección de la mucosa gástrica en pacientes que requerían tratamiento con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos¹. Si bien es cierto que la práctica clínica evidenció su uso en obstetricia en condiciones diferentes a las autorizadas (*off-label*); por lo que en 2008 la AEMPS lo autorizó como agente uterotónico en la maduración cervical e IP a término, especialmente en aquellos casos de cuello uterino inmaduro. Para esta indicación se comercializaron comprimidos vaginales de 25 µg, cuya pauta posológica recomendada es un comprimido cada 4-6 horas²¹.

La utilidad de ambas prostaglandinas en la maduración del cérvix e IP ha sido constatada en la práctica clínica. Actualmente, tanto dinoprostona como misoprostol pueden ser empleados para esta indicación obstétrica, siendo los resultados de eficacia y efectividad comparables e incluso superiores para misoprostol, aunque con cierto riesgo de incremento de la hiperestimulación uterina²².

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) también avalan el uso de prostaglandinas en la IP. La OMS recomienda dosis bajas de misoprostol vaginal u oral, excepto cuando hay una historia de cesárea previa⁷. La GPC publicada en 2009 por American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)²³ indica que misoprostol 25 µg vaginal se considera como la dosis inicial para la maduración cervical y la IP, recomendándose una frecuencia de administración no superior a 3-6 horas y no debiéndose administrar oxitocina antes de que hayan transcurrido 4 horas tras la última dosis de esta prostaglandina. En cambio, dosis de 50 µg de misoprostol, a pesar de ser apropiadas, podrían asociarse con un mayor riesgo de complicaciones, incluyendo taquisistolia uterina con desaceleraciones de la frecuencia cardíaca fetal.

A diferencia de la OMS y ACOG, la guía NICE solo contempla misoprostol en caso de IP con feto muerto o en el contexto de un EC y recomiendan la utilización de dinoprostona²⁴. Esto es debido a que la indicación en IP del misoprostol ha sido autorizada recientemente por las autoridades sanitarias.

Por tanto, ante la nueva alternativa terapéutica disponible en la indicación de maduración cervical e IP, misoprostol 25 µg, el objetivo del presente estudio fue evaluar la efectividad, seguridad y coste de su utilización frente a dinoprostona SLV.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo de tres meses de duración (febrero-abril 2013) realizado en un hospital de nivel II con un total de 411 camas y que cuenta con 12 camas asignadas al Servicio de Obstetricia. En el momento del estudio el hospital no disponía de ningún protocolo de IP con prostaglandinas, la elección de una u otra se realizaba a criterio médico según la *lex artis*.

Se incluyeron en el estudio todas las pacientes tratadas con misoprostol 25 µg y dinoprostona 10 mg registradas en los impresos de solicitud de medicamento de uso res-

tringido, remitidos al Servicio de Farmacia. A partir de estos datos, se procedió a revisar la historia clínica informatizada mediante la aplicación informática Mambrino XXIV5.4®. Se recogieron las siguientes variables, empleando para ello una base de datos (Microsoft Office Excel®): edad, semanas de gestación, tipo y dosis de prostaglandina, tipo de parto (eutócico o vaginal, cesárea), tiempo transcurrido hasta dilatar 3 cm (TDIL), tiempo hasta el parto (TPAR), necesidad de oxitocina (NOX) tras el uso de prostaglandinas, reacciones adversas (RAM) en la madre, complicaciones en recién nacido (RN), test de Apgar (minuto 2 y 5 tras el nacimiento) y coste del tratamiento.

Para la evaluación de la efectividad, se definieron las siguientes variables: tipo de parto (variable principal) y TDIL, NOX y TPAR, como variables secundarias.

El perfil de seguridad se valoró mediante la aparición de RAM en la madre, además de otras variables del feto (complicaciones en RN y resultado del test de Apgar). Esta prueba se realiza al RN en los minutos 2 y 5 después de nacer según el consenso establecido en el hospital (aunque en la literatura específica que los minutos más apropiados son 1 y 5). En él se examina el esfuerzo respiratorio, frecuencia cardíaca, tono muscular, reflejos y color de la piel. En el primer minuto se evalúa lo bien que ha tolerado el RN el proceso del nacimiento, mientras que la segunda medida es indicativo de lo bien que evoluciona el RN fuera del vientre materno.

Por último, la estimación de costes se realizó teniendo en cuenta únicamente los datos de PVL del programa de Gestión Económica de Farmatools-Dominion® para ambos medicamentos, sin tener en cuenta el coste asociado a la utilización posterior de oxitocina.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo empleando medias y desviaciones estándar, para variables cuantitativas, y porcentajes y/o frecuencias, en caso de variables cualitativas. Además, se llevó a cabo un análisis bivalente entre el tipo de prostaglandina empleada y las variables de efectividad, empleando la prueba de Chi-cuadrado, el test de Fisher y ANOVA de un factor, en función de la naturaleza de la variable. Para el procesamiento estadístico se empleó el paquete SPSSv15.0®.

RESULTADOS

Durante el período de duración del estudio se incluyeron un total de 17 pacientes, cuyas características se recogen en la tabla 1. Nueve de las pacientes recibieron tratamiento con dinoprostona (dosis única de 10 mg), mientras que las ocho restantes recibieron misoprostol (25

Tabla 1
Características generales de las pacientes

| | Grupo misoprostol | Grupo dinoprostona | Total |
|----------------------------|-----------------------------------|---------------------|-------|
| Número de pacientes | 8 | 9 | 17 |
| Edad (años) | 36±4 | 34±4 | 35±4 |
| Edad gestacional (semanas) | 41 | 39±3 | 40±2 |
| Dosis administrada | 53±21 mcg (25 mcg cada 4-6 horas) | 10 mg (dosis única) | --- |

Tabla 2
Análisis bivalente: variables de efectividad en función de prostaglandina

| | Total (n=17) | Misoprostol (n=8) | Dinoprostona (n=9) |
|--|--------------|-------------------|--------------------|
| Partos eutócicos o vaginales (n=11; p=0,007) | 64,7% | 72,7% (n=8) | 27,3% (n=3) |
| TDIL (horas) | 18±9 | 19,3±7,2 | 16,2±13,3 |
| TPAR (horas) | 23±10 | 23,4±10,3 | 20,6±12,5 |
| Necesidad de oxitocina (NOX) (n=7; p=0,117) | 41,2% | 71,4% (n=5) | 28,6% (n=2) |

TDIL: tiempo hasta dilatar 3 cm; TPAR: tiempo hasta parto; NOX: necesidad de oxitocina.

mcg cada 4-6 horas hasta un máximo de 4-6 comprimidos). El 64,7% (n=11) de los partos resultaron eutócicos (TDIL 18±9 horas, TPAR 23±10 horas, NOX 41,2%), aunque el 27,3% (n=3) de estos precisaron espátulas.

Tal y como podemos observar en la tabla 2, tras el análisis bivalente, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la variable principal de efectividad. La tasa de parto eutócico fue 72,7% con misoprostol versus 27,3% con dinoprostona (p=0,007). Sin embargo, NOX se incrementó en el grupo de pacientes tratadas con misoprostol. En cuanto a las variables secundarias de efectividad, se encontraron diferencias notables, aunque no estadísticamente significativas. Tanto TDIL como TPAR resultaron más largos para misoprostol, a pesar de tener una tasa de partos vaginales favorable.

En lo que respecta a la estimación del perfil de seguridad, únicamente se observó un solo caso de erupción y enrojecimiento cutáneo en la madre tras la segunda dosis de misoprostol. Sin embargo, fue dinoprostona la responsable de producir bradicardia fetal e hipertonia uterina en 2 casos, siendo retirada por este motivo en ambos. En la evaluación del test Apgar, realizado en los minutos 2 y 5, a diferencia de lo que indica la literatura (minutos 1 y 5), todos los RN alcanzaron puntuaciones totales ≥9 en el test de Apgar.

Tabla 3
Revisiones sistemáticas y metaanálisis de misoprostol vaginal u oral frente a placebo, oxitocina y/o dinoprostona

| Autor, año | Fechas inclusión estudios | Ensayos clínicos (EC) Mujeres (n) | Tratamiento | Comparador | Resultados Magnitud del efecto |
|---------------------------|---|-----------------------------------|---|---|--|
| Crane <i>et al.</i> 2006 | Enero 1987- diciembre 2005 (Base de datos PubMed, medline, EMBASE y Cochrane Library) | 14 EC 2.172 mujeres | Misoprostol oral, vaginal, sublingual o bucal | Dinoprostona SLV o gel intracervical cervical | Partos vaginales <24 h RR 1,14; 95% CI 1,00-1,31, 6 EC, 986 mujeres Tasa cesáreas RR 0,99; 95% CI 0,83-1,17, 14 EC, 2.172 mujeres Necesidad oxitocina RR 0,71; 95% CI 0,60-0,85, 12 EC, 1.980 mujeres Taqüisistolia RR 1,86; 95% CI 1,01-3,43, 13 EC, 2.088 mujeres Hiperestimulación uterina RR 3,71; 95% CI 2,00-6,88, 13 EC, 2.112 mujeres Test Apgar 5 min <7 RR 0,97; 95% CI 0,62-1,53, 11 EC, 1.851 recién nacidos |
| Austin <i>et al.</i> 2010 | 1990-marzo 2009 (Base de datos: Bibliographic Retrieval service, MEDLINE, Current Contents, Silver Platter) | 11 EC 1.572 mujeres | Dinoprostona SLV | Misoprostol vaginal | Partos vaginales <12h RR 0,65; 95% CI 0,44-0,96, 6 EC, 990 mujeres Partos vaginales <24h RR 0,83; 95% CI 0,74-0,94, 10 EC, 1.372 mujeres Tasa cesáreas RR 1,01; 95% CI 0,85-1,19, 11 EC, 1.572 mujeres Necesidad de oxitocina RR 1,45; 95% CI 1,20-1,74, 8 EC, 1.213 mujeres Taqüisistolia fetal RR 0,91; 95% CI 0,53-1,54, 9 EC, 1.409 mujeres Hiperestimulación uterina RR 0,86; 95% CI 0,59-1,25, 10 EC, 1.485 mujeres Test Apgar 5 min <7 RR 0,99; 95% CI 0,41-2,36, 7 EC; 992 recién nacidos Ingresos UCI neonatal RR 0,93; 95% CI 0,68-1,29, 9 EC, 1.364 recién nacidos |
| Hofmeyr 2010 | Hasta 30 abril 2010 (Base de datos: Cochrane Pregnancy y Childbirth Group's Trials Register) | 27 EC 3.311 mujeres | Misoprostol vaginal | Dinoprostona intracervical | Fracaso para conseguir parto vaginal <24 h RR 0,63; 95% CI 0,56-0,71, 13 EC Hiperestimulación uterina con taqüisistolia fetal RR 2,32; 95% CI 1,64-3,28, 20 EC Necesidad de oxitocina RR 0,55; 95% CI 0,48-0,64, 20 EC Hiperestimulación uterina RR 1,95; 95% CI 1,57-2,42, 17 EC |
| Liu <i>et al.</i> 2014 | Hasta julio 2013 (Base de datos: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of controlled Trials) | 10 EC 1.061 mujeres | Misoprostol vaginal | Dinoprostona gel intracervical | Partos vaginales <24 h RR 1,27; 95% CI 1,10-1,48; 3 EC; 500 mujeres Tasa de cesáreas RR 0,95; 95% CI 0,78-1,17; 10 EC, 1.061 mujeres Necesidad de oxitocina RR 0,62; 95% CI 0,54-0,72; 9 EC; 988 mujeres Taqüisistolia RR 2,02; 95% CI 1,28-3,19; 6 EC; 586 mujeres Hiperestimulación uterina RR 3,15; 95% CI 1,58-6,28; 8 EC, 792 mujeres Test Apgar 5 min <7 RR 0,58; 95% CI 0,19-1,76; 349 recién nacidos Ingresos en UCI neonatal RR 0,95; 95% CI 0,62-1,45, 5 EC; 624 recién nacidos |
| Alfirevic 2014 | Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials Register (17 enero 2014) | 12 EC 3.859 mujeres | Misoprostol oral | Dinoprostona vaginal | Tasa cesáreas RR 0,88; 95% CI 0,78-0,99; 11 EC; 3.592 mujeres Existieron otras pruebas de que la inducción era lenta, pero no fueron estadísticamente significativas |

Finalmente, el coste se calculó conociendo el coste unitario de dinoprostona SLV y de la dosis media empleada de misoprostol (50 µg). Atendiendo a estos valores, el coste medio de misoprostol fue de 6,4±2,5€/paciente frente a 37,9€/paciente con dinoprostona.

DISCUSIÓN

Tal y como se ha expuesto en la introducción, los agentes farmacológicos más frecuentemente empleados en la IP son la oxitocina y las prostaglandinas, aunque la experiencia ha demostrado que el primero de ellos no es del todo efectivo cuando la condición cervical es desfavorable. Por ello, las prostaglandinas ofrecen una gran ventaja frente a oxitocina ya que promueven modificaciones anatómicas y funcionales del tejido conectivo cervical, produciendo un reblandecimiento y una dilatación del cérvix.

Actualmente existe evidencia suficiente para considerar misoprostol como una efectiva y segura alternativa a la utilización de dinoprostona para la maduración cervical e IP. Se han publicado numerosas revisiones sistemáticas y meta-análisis^{5,6,11,12,25}, que incluyen EC en los que se evalúa la efectividad, seguridad y/o coste del tratamiento de misoprostol vaginal u oral frente a placebo, oxitocina y/o dinoprostona (en la tabla 3 solo se muestran los resultados que comparan las dos prostaglandinas, independientemente de la forma farmacéutica). La mayoría de variables analizadas son comunes a todas ellas: probabilidad de parto vaginal <12 horas y/o <24 horas, tasa de cesáreas, taquisistolia fetal e hiperestimulación uterina. Otras variables empleadas en algunos de estos trabajos sistemáticos son puntuación de test Apgar en el minuto 5 <7, ingresos en UCI Neonatales, tinción del meconio y necesidad de analgesia epidural. Tres de los meta-análisis concluyen que el misoprostol es más efectivo que dinoprostona en la consecución de un parto vaginal^{5,6,25}, otro de ellos objetiva que el fracaso para lograr un parto vaginal se reduce con misoprostol¹² y el último de ellos¹¹ evalúa la tasa de cesáreas, y resultando ésta menor con misoprostol. En cuanto al resto de variables, NOX es menor en la mayoría de ellos, pero misoprostol produce más taquisistolia fetal e hiperestimulación uterina^{5,6,12,25}. Los resultados en cuanto a tasa de partos vaginales ha sido similar, ya que tanto en los meta-análisis descritos como en nuestro estudio esta variable de efectividad resulta favorable para la administración de misoprostol. Sin embargo, en la variable NOX se han obtenido resultados contradictorios. En nuestro estudio NOX ha sido mayor para el grupo de pacientes con misoprostol; sin embargo, en los meta-análisis sucede al contrario.

A nivel nacional, hemos encontrado cuatro experiencias publicadas como *abstract*²⁶⁻²⁹ en un congreso que engloban a un número considerable de pacientes (42-216), dos de diseño prospectivo aleatorizado^{26,27} y dos estudios retrospectivos^{28,29}. Entre las variables de efectividad también figuran TPAR, tipo de parto, tasa de cesáreas por fracaso de la inducción, NOX y test de Apgar en el RN. En ninguno de los estudios los autores encuentran diferencias estadísticamente significativas en los parámetros evaluados; en uno de ellos tan solo se observó una ligera tendencia a favor de dinoprostona de acortamiento de TPAR²⁶; mientras que en otro, se objetiva una menor tasa de cesáreas con misoprostol 30,69% *versus* 45,59% con dinoprostona²⁹. Es de destacar que uno de los grupos de trabajo evalúa la satisfacción materna, resultando mayor

comodidad y satisfacción con dinoprostona²⁷. Comparando estos resultados con nuestro estudio, únicamente mencionar que la diferencia de tasa de partos vaginales favorable a misoprostol resulta mayor en nuestro estudio (72,7% misoprostol *versus* 27,3% dinoprostona frente a los porcentajes mencionados anteriormente).

En cuanto a la evaluación de costes, a pesar de la diferencia de coste obtenida en nuestro estudio (37,9€ dinoprostona frente a 6,4±2,5€ misoprostol), un estudio farmacoeconómico¹⁵ publicado en 2012 concluye que el tratamiento de las gestantes a término con el cuello uterino inmaduro con una dosis única de dinoprostona SLV 10 mg es más coste-efectivo que dos dosis de misoprostol 25 µg, administradas cada 6 horas (dinoprostona 0,51€/parto natural *versus* 0,70€/parto natural de misoprostol). Dicho resultado es contradictorio a la revisión sistemática de Austin *et al.*⁵, quienes también argumentan que el misoprostol es más eficiente (2\$ para 50 µg de misoprostol y 168\$ para dinoprostona SLV).

Por tanto, no se puede concluir que la utilización de dinoprostona presente ventajas frente a misoprostol. Ambos fármacos son comparables en efectividad y seguridad, con la ventaja del coste inferior de misoprostol y las condiciones de conservación y con las desventajas en cuanto a forma de administración (intervalo cada 4-6 horas de misoprostol *versus* dosis única de dinoprostona en forma de SLV).

Una de las principales limitaciones del presente estudio es su reducido tamaño muestral y su naturaleza retrospectiva, por lo que sería interesante establecer un protocolo de uso de prostaglandinas en la IP para realizar futuros estudios prospectivos. Además, se trata de un estudio con un diseño aleatorizado, las pacientes fueron tratadas con una u otra prostaglandina en función de la práctica clínica y praxis del facultativo médico prescriptor.

CONCLUSIONES

Para llegar a establecer un perfil de superioridad de una prostaglandina frente a la otra, sería conveniente ampliar el período de estudio con el fin de aumentar el tamaño muestral y con ello, la potencia estadística. Además, podría ser interesante diseñar un estudio controlado y aleatorizado de forma prospectiva. En base a los datos recogidos, misoprostol obtuvo mejores resultados en las tres variables evaluadas como objetivos del estudio. Misoprostol mostró mejor perfil de efectividad, en cuanto a la tasa de parto eutócico, y de seguridad, con un coste inferior. Sin embargo, pese a que estas variables fueron favorables para misoprostol, dicha prostaglandina presentó NOX, TDIL y TPAR superiores, aunque sus valores no obtuvieron diferencias estadísticamente significativas.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Fajardo O, Humaran I, Piloto M. Inducción del parto con oxitocina, prostaglandinas o ambas. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 2001;27(2):135-40.
2. Gómez Neyra Y, Nápoles Méndez D, Caveda Gil AE, Couto Núñez D. Utilización del misoprostol como método preinductivo del trabajo de parto [artículo en línea]. *MEDISAN* 2008;12(3). [consulta: 26 agosto 2014]. Disponible en http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol12_3_08/san02308.htm.

3. González-Boubeta R, Cid-González C. Maduración cervical aceleración de un proceso natural. *Matronas Prof.* 2007;8(1):24-9.
4. Saxena P, Puri M, Bajaj M, Mishra A, Trivedi SS. A randomized clinical trial to compare the efficacy of different doses of intravaginal misoprostol with intracervical dinoprostone for cervical ripening and labor induction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15(7):759-63.
5. Austin SC, Sanchez-Ramos L, Adair CD. Labor induction with intravaginal misoprostol compared with the dinoprostone vaginal insert: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(6):624.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2010.03.014. Epub 2010 Apr 28.
6. Liu A, Lv J, Hu Y, Lang J, Ma L, Chen W. Efficacy and safety of intravaginal misoprostol versus intracervical dinoprostone for labor induction at term: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014 Apr;40(4):897-906.
7. WHO recommendations for induction of labour. *World Health Organization* 2011. [consultado 20 octubre 2014]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501156_eng.pdf.
8. Pino T, Sabina A, Pérez G. Misoprostol para la maduración cervical, una alternativa terapéutica en la Obstetricia moderna. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 2005;31(1).
9. Chacón A. misoprostol versus oxitocina en la inducción de la labor de parto y la maduración cervicouterina. *Revista medica de Costa Rica y Centroamerica* 2009; LXVI (587):53-59.
10. Ayaz A, Shaukat S, Usman M, Mehmood, Ahmad I, Muhammad Luqman Ali Bah. Induction of labor: a comparative study of intravaginal misoprostol and dinoprostone. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2010;49(2):151-5.
11. Alfirovic Z, Aflaifel N, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 6. Art. No.: CD001338. DOI: 10.1002/14651858.CD001338.pub3.
12. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM, Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 10. Art. No.: CD000941. DOI: 10.1002/14651858.CD000941.pub2.
13. Topozad Anwar Hassan El-Gazaerl. Oral or vaginal misoprostol for induction of labor. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 1997;56(2):135-9.
14. Reyna-Villasmil E, Guerra-Velásquez M, Torres-Montilla M, Reyna-Villasmil N, Mejia-Montilla J, Labarca-Vincero N. Estudio comparativo del efecto del misoprostol intravaginal a dosis de 50 y 100 mcg en la maduración cervical y la inducción del parto. *Invest. Clín.* 2005; 46(2):179-86.
15. Taher SE, Inder JW, Soltan SA, Eliahood J, Edmonds DK, Bennett PR. Dinoprostona. Prostaglandin E2 vaginal gel or tablets for the induction of labour at term: A randomised controlled trial. *BJOG* 2011 May; 118(6):719-25.
16. Keirse MJ. Natural prostablandins for induction of labor and preinduction cervical ripening. *Clin Obstet Gynecol.* 2006 Sep;49(3):609-26.
17. Mozurkewich EL, Chilimigras JL, Berman DR, Perni UC, Romero VC, King VJ, Keeton KL. Methods of induction of labour: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2011 Oct 27;11:84.
18. Nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano acerca del Prepidil® Gel [Consultado 5 noviembre 2014]. Disponible en http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2000/Ni_prepidil-gel_abril-2000.htm.
19. Nota informativa sobre Prepidil® gel (17/12/1999) [Consultado 5 noviembre 2014]. Disponible en http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/1999/Ni_prepidil-gel_diciembre-1999.htm.
20. Ficha técnica Propess®. [Consultado 4 octubre 2014]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/62088/FT_62088.pdf.
21. Ficha técnica Misofar®. [Consultado 4 octubre 2014]. Disponible en http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/69682/FT_69682.pdf.
22. Carrera FJ, Barrios A, Poquet JE, Conde F, García J, Hernández M. Coste-efectividad en la inducción del parto con dinoprostona o misoprostol vaginal. *Atención Farmacéutica* 2012;14(2):81-93.
23. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Induction of labor. *Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG);* 2009 Aug. [consultado 20 octubre 2014]. Disponible en: <http://www.acog.org/Patients/FAQs/Labor-Induction>.
24. NICE clinical guideline 70. Induction of labor. [consultado 20 octubre 2014]. Disponible en <https://www.nice.org.uk/guidance/cg70>.
25. Crane JM, Butler B, Young DC, Hannah ME. Misoprostol compared with prostaglandin E2 for labour induction in women at term with intact membranes and unfavourable cervix: a systematic review. *BJOG.* 2006 Dec; 113(12):1366-76.
26. Nicolás E, El Bakkali S, Pradillo T, Pintado E, del Barrio PG. Estudio comparativo de inducción con prostaglandinas (PGS): misoprostol vs dinoprostona. XXIV Congreso Nacional de la Sección Medicina Perinatal de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Junio 2014, Zaragoza. [consultado 20 diciembre 2014]. Disponible en: <http://www.sego.es/Content/microsites/congresos2014/perinatal2014/pdfposters/228.pdf>.
27. López-Pérez R, Lorente M, Martínez-Uriarte J, Jódar MA, García O. Estudio prospectivo comparando la eficacia de misoprostol 25 vía vaginal frente a dinoprostona en la inducción de parto a término con feto vivo. XXIV Congreso Nacional de la Sección Medicina Perinatal de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Junio 2014, Zaragoza. [consultado 20 diciembre 2014]. Disponible en: <http://www.sego.es/Content/microsites/congresos2014/perinatal2014/pdfposters/183.pdf>.
28. Reyero-Fernández C, Serra Ripoll A, Grifoll Redó C, Inglés Puig M, Cavallé Busquets P. Inducción del parto: ¿misoprostol o dinoprostona? Hospital Universitari Sant Joan de Reus. XXIV Congreso Nacional de la Sección Medicina Perinatal de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Junio 2014, Zaragoza. [consultado 20 diciembre 2014]. Disponible en <http://www.sego.es/Content/microsites/congresos2014/perinatal2014/pdfposters/443.pdf>.
29. Dosouto C, Figueras R, Armengol J, Senosiain R, Calaf J. Comparación entre misoprostol y dinoprostona para la inducción del parto a término. XXIV Congreso Nacional de la Sección Medicina Perinatal de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Junio 2014, Zaragoza. [consultado 20 diciembre 2014]. Disponible en: <http://www.sego.es/Content/microsites/congresos2014/perinatal2014/pdfposters/173.pdf>.

Experiencia de utilización de agentes biológicos para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave

Rev. O.F.I.L. 2015, 25;4:223-230

Fecha de recepción: 20/03/2015 - Fecha de aceptación: 03/08/2015

RUIZ-GUTIÉRREZ J¹, ALONSO-CASTRO V¹, CATENA-RALLO P², ROUSTÁN-GULLÓN G³

1 Servicio de Farmacia

2 Medicina de Familia y Comunitaria

3 Servicio de Dermatología

Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Majadahonda (España)

RESUMEN

Objetivo: Mostrar la experiencia de un hospital de tercer nivel en el uso de biológicos para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave, describiendo las características de los pacientes, el perfil de utilización de los biológicos, los resultados de la utilización y los efectos adversos observados.

Método: Estudio observacional retrospectivo de la utilización de biológicos para la psoriasis moderada-grave. Se incluyeron los pacientes que sin haber recibido terapia biológica previa, entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de mayo de 2012 iniciaron tratamiento con algún biológico.

Resultados: Se incluyeron 59 pacientes, que fueron tratados con infliximab (18), adalimumab (28) y ustekinumab (13), con una media de 15,1±10,2 años desde el diagnóstico. Las comorbilidades más frecuentes fueron las endocrino-metabólicas.

Al final del estudio, ustekinumab mostró una tasa de persistencia significativamente mayor que adalimumab ($p=0,026$), mientras que adalimumab fue el que más retiradas por buena respuesta consiguió ($p>0,05$). Los cambios de tratamiento fueron significativamente más frecuentes con infliximab (44,4%) que con ustekinumab (7,7%) ($p=0,045$); adalimumab mostró una frecuencia de cambio del 35,7%. No hubo diferencias en la tasa de efectos adversos, siendo los más frecuentes las infecciones de vías aéreas superiores. Conclusiones: Los resultados obtenidos permiten conocer las características de los pacientes que inician tratamiento con fármacos biológicos para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave, así como el perfil de utilización de éstos, y los resultados de eficacia y seguridad en la práctica clínica habitual, fuera del ambiente controlado de la investigación clínica.

Palabras clave: Psoriasis, terapia biológica, infliximab, adalimumab, ustekinumab.

Experience of use of biologic agents for the treatment of moderate to severe psoriasis

SUMMARY

Objective: To show the experience of a third level hospital in the use of biologics for the treatment of moderate-severe psoriasis, describing patients' characteristics, profile of use of biologics, results of use and adverse effects. **Method:** Retrospective observational study of the use of biologics for moderate-severe psoriasis. Patients that had not previously received biologic therapy and started treatment with a biologic between January 2010 and

May 2012 were included.

Results: Medical records of 59 patients were reviewed; they were treated with infliximab (18), adalimumab (28) and ustekinumab (13), with a mean time until diagnosis of 15.1±10.2 years. The most frequent comorbidities were endocrine-metabolic. At the end of the study, ustekinumab showed a significantly higher survival rate than adalimumab ($p=0.026$), while adalimumab was the biologic that achieved more withdrawals due to good response

($p>0.05$). Changes in treatment were significantly more frequent with infliximab (44.4%) than with ustekinumab (7.7%) ($p=0.045$); the frequency of change with adalimumab was 35.7%. No differences were observed in the rate of adverse effects. The most frequent adverse effects were upper respiratory tract infections.

Conclusions: These results show the characteristics of patients who start treatment for moderate-severe psoriasis with biologic therapy, profile of use of biologics, and their results in terms of efficacy and security in clinical practice, out of the controlled environment of clinical investigation.

Key Words: Psoriasis, biologic therapy, infliximab, adalimumab, ustekinumab.

Correspondencia:

Julia Ruiz Gutiérrez

C/ Miralpardo, 11 (Los Peñascales)

28250 Torrelozón (Madrid)

Correo electrónico: juliaruizgutierrez@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es un trastorno de carácter sistémico inflamatorio y curso crónico-recidivante¹, que en sus formas graves se asocia con comorbilidades importantes e incluso con un aumento de la mortalidad por el incremento del riesgo cardiovascular²⁻⁴. El tratamiento de la psoriasis moderada-grave ha experimentado un gran cambio en los últimos años con la introducción de los agentes biológicos, que se han desarrollado gracias a la investigación de los mecanismos moleculares implicados en la enfermedad. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), una citoquina proinflamatoria que participa en numerosas reacciones inflamatorias mediadas por el sistema inmunológico, entre ellas la activación de linfocitos T característica de la psoriasis, es la diana contra la que se dirigen la mayoría de los biológicos usados para el tratamiento de la psoriasis, incluyendo a infliximab, etanercept y adalimumab.

Por otro lado, ustekinumab se une a la subunidad p40 de las IL-12 e IL-23, inhibiendo la unión a sus receptores celulares, lo que impide la diferenciación de los linfocitos T a Th1 y Th17 y su posterior participación en la formación de las placas de psoriasis²⁻⁴. Numerosos ensayos clínicos han demostrado la eficacia y seguridad de estos nuevos agentes por separado frente a placebo⁵, pero hasta la fecha únicamente se ha publicado un estudio controlado comparando dos biológicos entre sí, ustekinumab y etanercept⁶. Por esta razón, los estudios observacionales son una importante fuente de información para evaluar las diferencias entre las terapias biológicas en cuanto a su efectividad y seguridad a largo plazo⁷⁻¹⁰.

El objetivo de este estudio es reflejar la experiencia de un hospital de tercer nivel de atención español en el uso de fármacos biológicos para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave, describiendo las características de los pacientes, el perfil de utilización de los biológicos, los resultados de la utilización (mediante la tasa de persistencia) y los efectos adversos observados.

MÉTODO

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de la utilización de los fármacos biológicos para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave en un hospital terciario español. Los criterios de inclusión fueron: 1) pacientes que hubieran iniciado de tratamiento para la psoriasis moderada-grave con algún biológico (etanercept, adalimumab, infliximab y ustekinumab) entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de mayo de 2012, y 2) que no hubieran recibido terapia biológica previa (*naïve*). Se revisaron las historias clínicas de los pacientes hasta el 31 de noviembre de 2012. Las fuentes de información utilizadas fueron el programa de prescripción electrónica (Farmatools® versión 2.4) y el registro electrónico de las historias clínicas (Selene® versión 5.3). Se recogieron variables demográficas y clínicas generales (edad, sexo, peso, comorbilidades) así como características clínicas específicas del cuadro psoriásico (tiempo entre diagnóstico y prescripción del tratamiento biológico, gravedad) y del tratamiento (medicamentos utilizados previamente, fármaco biológico seleccionado, con dosis, pauta y duración, y fármacos concomitantes).

Para evaluar la eficacia del tratamiento se midió la tasa de persistencia de los distintos biológicos (porcentaje de pacientes que continuaban con el fármaco inicial al final del estudio) y se clasificó a los pacientes en uno de los siguientes grupos: 1) pacientes que continuaban con el pri-

mer fármaco biológico prescrito, 2) pacientes a los que se les suspendió el biológico o abandonaron el tratamiento, 3) pacientes a los que se les retiró el biológico por buena respuesta clínica y 4) pacientes que cambiaron de tratamiento. En este último caso se recogió el fármaco biológico al que cambiaron, el fármaco que se añadió o la nueva pauta de administración. Se incluyó, además, información sobre los efectos adversos registrados durante el tratamiento con el medicamento biológico.

Se siguieron los protocolos establecidos en el hospital para acceder a los datos de las historias clínicas de los pacientes.

El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS (versión 14.0). Para los datos cuantitativos se calcularon parámetros descriptivos estándar: media, mediana, desviación estándar y valores extremos. Las variables cualitativas de resultado principal se presentaron en valor absoluto y porcentaje. El estudio de la normalidad de las distribuciones se realizó con la prueba de ajuste de Shapiro-Wilk y los test Kruskal-Wallis y el ANOVA para el contraste de medias entre los tres grupos. La comparación entre las variables categóricas y la respuesta (continuación, retirada o cambio) se realizó mediante la prueba χ^2 corregida por Yates en el caso de frecuencias esperadas <5 , y la prueba χ^2 de tendencia lineal para tablas $2 \times N$. Para todas las pruebas se aceptó un nivel de significación inferior a 0,05 en contraste bilateral.

RESULTADOS

La población estudiada fue de 59 pacientes, cuyas características demográficas y clínicas basales se muestran en la tabla 1. Los tratamientos utilizados con anterioridad a los biológicos se recogen en la tabla 2.

A todos los pacientes se les realizó un cribado previo al tratamiento con biológico: radiografía de tórax, intradermorreacción de Mantoux junto con *booster* a las 48-72 horas, serología de virus hepatitis B y C, VIH, virus herpes zóster, hemograma y bioquímica sérica. En los 15 casos en los que la prueba de Mantoux fue positiva, aunque el paciente no presentara alteraciones radiológicas, se instauró quimioprofilaxis con isoniazida 300 mg al día hasta completar 9 meses.

Durante el período de estudio, 18 pacientes (30,5%) iniciaron tratamiento con infliximab, 28 (47,5%) con adalimumab y 13 (22,0%) con ustekinumab; ningún paciente comenzó tratamiento con etanercept. Las medianas, el percentil 25 y percentil 75, así como los valores máximo y mínimo de la duración en días del primer tratamiento aparecen representados en la figura 1. Todos los pacientes realizaron una fase inicial de inducción, según lo señalado en las fichas técnicas de los distintos productos¹¹⁻¹³. En la fase de mantenimiento, el 100% de los pacientes de ustekinumab siguió la pauta de una administración cada 12 semanas, mientras que a un paciente (5,6%) de infliximab le adelantaron una de las dosis dos semanas (acortando el intervalo de administración de 8 a 6 semanas) y tres pacientes (10,7%) de adalimumab tuvieron que intensificar la pauta, con administraciones cada 10 días en lugar de cada dos semanas. En cuanto a las dosis administradas, todos los pacientes de infliximab recibieron dosis correspondientes a 5 mg/kg, todos los pacientes de adalimumab recibieron 40 mg, y todos los pacientes de ustekinumab, excepto uno que recibió 90 mg debido a su peso, recibieron 45 mg en cada administración.

Tabla 1
Características demográficas y clínicas basales de los pacientes

| | Total | Infliximab | Adalimumab | Ustekinumab | P valor |
|---|-------------|-------------|-------------|-------------|---------|
| Número total de pacientes | 59 | 18 | 28 | 13 | - |
| Hombres, N (%) | 31 (52,5%) | 13 (72,2%) | 13 (46,4%) | 5 (38,5%) | NS |
| Edad media, años (DE) | 43,3 (13,7) | 48,4 (17,5) | 42,3 (11,3) | 38,5 (11,0) | NS |
| Peso corporal | | | | | |
| N | 43 | 18 | 14 | 11 | |
| Kg (DE) | 79,0 (17,5) | 79,9 (16,7) | 80,1 (11,2) | 76,2 (25,3) | NS |
| Duración media de la enfermedad | | | | | |
| N | 36 | 10 | 15 | 11 | |
| Años (DE) | 15,1 (10,2) | 15,1 (12,7) | 15,4 (8,3) | 14,7 (10,9) | NS |
| Comorbilidades | | | | | |
| N | 56 | 18 | 25 | 13 | |
| Endocrino-metabólicas, N (%) | 23 (41,1) | 4 (22,2) | 17 (68,0) | 2 (15,4) | p=0,001 |
| Articulares, N (%) | 12 (21,4) | 3 (16,7) | 7 (28,0) | 2 (15,4) | NS |
| Artritis psoriásica, N (%) | 6 (10,7) | 2 (11,2) | 3 (12,0) | 1 (7,7) | NS |
| Hipertensión arterial, N (%) | 6 (10,7) | 2 (11,1) | 3 (12,0) | 1 (7,7) | NS |
| Respiratorias, N (%) | 3 (5,4) | 1 (5,6) | 1 (4,0) | 1 (7,7) | NS |
| Gastrointestinales, N (%) | 1 (1,8) | 0 | 0 | 1 (7,7) | NS |
| Otras, N (%) | 8 (14,3) | 4 (22,2) | 3 (12,0) | 1 (7,7) | NS |
| Psoriasis Area Severity Index (PASI) | | | | | |
| N | 10 | 6 | 3 | 1 | - |
| Media (DE) | 16,7 (6,6) | 18,2 (8,3) | 14,3 (3,1) | 15 | - |

DE: desviación estándar; N: número de observaciones; NS: diferencia estadísticamente no significativa ($p>0,05$).

La mayoría de los pacientes recibieron el biológico en monoterapia, salvo dos pacientes que recibieron tratamiento combinado de adalimumab con metotrexato. Además, al 33,2% (20) de los pacientes se les prescribió algún tratamiento tópico concomitante durante el tratamiento con el biológico, sin observarse diferencias estadísticamente significativas en función del biológico utilizado.

Los resultados del seguimiento de los pacientes, desglosados por fármaco, se muestran en la tabla 3. A tres de los pacientes que comenzaron tratamiento con adalimumab se les suspendió temporalmente el biológico por mejoría clínica durante distintos intervalos de tiempo a lo largo del estudio, pero reiniciaron el tratamiento con el mismo biológico por aparición de nuevos brotes. Dos de estos pacientes continuaban con adalimumab al final del estudio y a uno de ellos se le había suspendido por buena respuesta.

En la tabla 4 se recogen las causas de las interrupciones de tratamiento y en la tabla 5 se detallan las causas del cambio de terapia. La contraindicación que motivó el cambio de tratamiento a fototerapia en el paciente que

estaba recibiendo infliximab fue el diagnóstico de un cáncer de vejiga, y en el que estaba recibiendo ustekinumab la imposibilidad de iniciar quimioprofilaxis contra la tuberculosis tras Mantoux positivo debido a que presentaba hipertransaminemia e hígado graso.

Del total de 19 pacientes que requirieron cambio de tratamiento, el 68,4% cambió una sola vez, el 26,3% realizó dos cambios y el 5,3% requirió tres cambios. En la figura 2 se muestran los cambios de tratamiento realizados durante el estudio. Entre los cambios por falta de eficacia, todos excepto dos se debieron a fallo secundario (pérdida de eficacia tras respuesta inicial). Los fallos primarios (respuesta insuficiente desde el inicio) se produjeron en un paciente que inició tratamiento con adalimumab, que cambió a ciclosporina A, y un paciente que estaba recibiendo infliximab, al que se le cambió por adalimumab, que resultó eficaz durante 22 meses pero al que finalmente desarrolló resistencia. Entre los pacientes a los que fue necesario cambiar de tratamiento debido a falta de respuesta se encontraban los 3 pacientes a los que se intensificó la pauta de adalimumab.

Tabla 2
Tratamientos previos a la terapia biológica

| Tratamientos tópicos | |
|---|-------|
| • Combinaciones de corticoide y calcipotriol | 67,3% |
| • Corticoides tópicos (clobetasol, mometasona) | 44,9% |
| • Análogos de vitamina D (calcipotriol, calcitriol, tacalcitol) | 22,4% |
| • Inmunosupresores tópicos (pimecrolimus, tacrolimus) | 14,3% |
| • Queratolíticos (vaselina salicílica, urea) | 12,2% |
| • Brea de hulla | 12,2% |
| • Corticoides y ácido salicílico | 12,2% |
| • Retinoides tópicos (tazaroteno) | 2,0% |
| Tratamientos sistémicos clásicos | |
| • Retinoides orales (acitretina, etretinato) | 36,7% |
| • Ciclosporina A | 32,7% |
| • Metotrexato | 18,4% |
| • Extracto de <i>Polypodium leucotomos</i> | 10,2% |
| • Antihistamínicos orales | 6,1% |
| • Corticoides orales | 4,1% |
| Fototerapia | |
| | 8,2% |

Un 44,1% (26) de los pacientes presentaron alguna reacción adversa durante el período de estudio. La tabla 6 recoge las reacciones adversas registradas en 7 de los 18 pacientes de infliximab (38,9%), 14 de 28 de adalimumab (50,0%) y 5 de 13 de ustekinumab (38,5%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de efectos adversos en función del fármaco biológico. Solo una reacción adversa (faringitis y candidiasis oral) en un paciente de adalimumab motivó la suspensión del tratamiento, mientras que las reacciones adversas fueron la causa del cambio de tratamiento en 6 pacientes (Tablas 4 y 5). Destacan el desarrollo de un cáncer de vejiga en un paciente que estaba recibiendo infliximab, motivo por el cual fue suspendido tras 25 meses de tratamiento, un caso de lupus inducido por infliximab y un caso de hepatitis autoinmune por adalimumab.

DISCUSIÓN

Las características demográficas de los pacientes correspondieron a individuos adultos de edad intermedia, 43 años, con un ligero predominio del sexo masculino. Este perfil es semejante al de muestras de pacientes incluidas en otros estudios en cuanto a la edad media, pero difiere en la proporción entre hombres y mujeres, que suele ser de 6-7 hombres por cada 3-4 mujeres^{8-10,14}. La muestra presentó las características clínicas (PASI basal, tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico) generalmente observa-

das en otros estudios similares⁸⁻¹⁰. El primer tratamiento en pacientes que no habían recibido terapia biológica antes fue adalimumab (47,5%), seguido de infliximab (30,5%) y por último ustekinumab (22%), sin ningún paciente que iniciara con etanercept. Esta distribución puede deberse a distintas causas, y es un dato que no suele coincidir en los distintos estudios publicados, ya que la decisión para elegir un medicamento biológico es individualizada para cada paciente. Sin embargo, es llamativa la ausencia del etanercept tanto en la lista de biológicos elegidos primero, como de los prescritos en caso de cambio de tratamiento, ya que en otros estudios este biológico aparece entre los más utilizados^{9,10}. Una causa de la baja representación de pacientes que iniciaron tratamiento con ustekinumab es su reciente introducción en el arsenal terapéutico para el tratamiento de la psoriasis de moderada a grave en el momento del estudio.

Varios de los pacientes que estaban recibiendo tratamiento con adalimumab precisaron una intensificación de la pauta posológica, acortando el intervalo entre dosis a 10 días en lugar de dos semanas, que no fue eficaz, dado que fue necesario un cam-

bio de tratamiento por falta de respuesta. El acortamiento de intervalo fue evaluado en un estudio de extensión abierto en el que se observó que la intensificación de la pauta posológica de adalimumab hasta 40 mg semanales mejoró la respuesta clínica, hasta un PASI 50, solo en un 40% de los pacientes, probablemente debido a una inhibición incompleta del TNF α o a una falta de respuesta a la inhibición del TNF α inherente a algunos pacientes con psoriasis¹⁵.

Al 30% de nuestros pacientes se le prescribió tratamiento tópico combinado con el biológico en algún momento del estudio, resultado similar al obtenido en un estudio epidemiológico realizado en España en 2009, en el que el 27% de la muestra recibió tratamiento tópico concomitante¹⁰. Además, cuatro pacientes recibieron tratamiento combinado con metotrexato durante el período de estudio, tres con adalimumab y uno con ustekinumab. Aunque el documento de consenso español sobre la evaluación y el tratamiento de la psoriasis moderada-grave no recomienda de forma general las asociaciones terapéuticas de biológicos con tratamientos tópicos o sistémicos convencionales, queda recogido en el mismo que su uso es frecuente con el fin de mejorar la respuesta terapéutica y controlar exacerbaciones temporales¹⁶.

La adherencia al tratamiento es un indicador del éxito del tratamiento, ya que ésta depende de la eficacia del tratamiento, sus efectos adversos y la satisfacción del pa-

Tabla 3
Resultados del seguimiento de los pacientes

| | Total (N=59) | Infliximab (N=18) | Adalimumab (N=28) | Ustekinumab (N=13) | P valor |
|--|--------------|-------------------|-------------------|--------------------|--|
| Continuaban al final del estudio (tasa de retención) | 25 (42,4%) | 7 (38,9%) | 9 (32,1%) | 9 (69,2%) | I vs. A: NS I vs. U: NS A vs. U: p=0,026 |
| Interrupción del tratamiento | 9 (15,3%) | 3 (16,7%) | 4 (14,3%) | 2 (15,4%) | NS |
| Retirada por buena respuesta | 6 (10,2%) | 0 | 5 (17,9%) | 1 (7,7%) | NS |
| Cambio a otro tratamiento | 19 (32,2%) | 8 (44,4%) | 10 (35,7%) | 1 (7,7%) | I vs. A: NS I vs. U: p=0,045 A vs. U: NS |

A: adalimumab; I: infliximab; N: número de pacientes; NS: diferencia estadísticamente no significativa ($p>0,05$); U: ustekinumab.

Tabla 4
Causas de las interrupciones de tratamiento

| | Total (N=9) | Infliximab (N=3) | Adalimumab (N=4) | Ustekinumab (N=2) | P valor |
|-----------------------|-------------|------------------|------------------|-------------------|---------|
| Abandono del paciente | 8 (88,9%) | 3 (100%) | 3 (75%) | 2 (100%) | NS |
| Efectos adversos | 1 (11,1%) | 0 | 1 (25%) | 0 | NS |

N: número de pacientes; NS: diferencia estadísticamente no significativa ($p>0,05$).

Tabla 5
Causas de los cambios de tratamiento

| | Total (N=19) | Infliximab (N=8) | Adalimumab (N=10) | Ustekinumab (N=1) | P valor |
|---|--------------|------------------|-------------------|-------------------|---------|
| Falta de adherencia del paciente | 2 (10,5%) | 2 (25,0%) | 0 | 0 | NS |
| Falta de eficacia | 9 (47,4%) | 2 (25,0%) | 7 (70%) | 0 | NS |
| Efectos adversos | 3 (15,8%) | 2 (25,0%) | 1 (10%) | 0 | NS |
| Combinación de efectos adversos y falta de eficacia | 3 (15,8%) | 1 (12,5%) | 2 (20%) | 0 | NS |
| Aparición de contraindicación | 2 (10,5%) | 1 (12,5%) | 0 | 1 (100%) | p=0,01 |

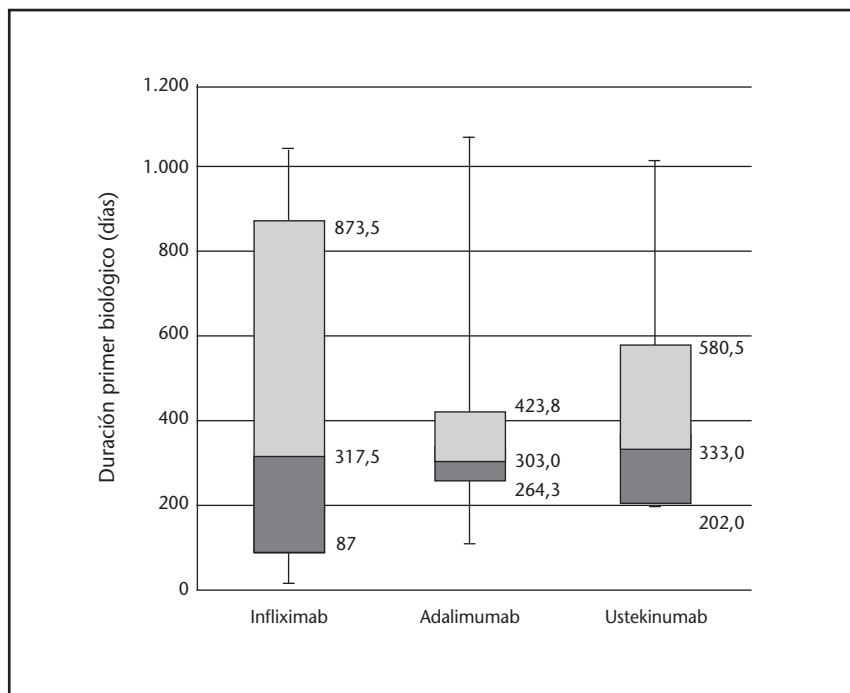
N: número de paciente; NS: diferencia estadísticamente no significativa ($p>0,05$).

ciente con el tratamiento⁷. Por tanto, la cuantificación de la tasa de persistencia de un tratamiento es también una forma de medir el éxito de una terapia. En nuestro estudio el biológico con mayor tasa de persistencia fue ustekinumab, ya que un 69,2% de los pacientes que iniciaron tratamiento con este biológico continuaban con él al final del estudio, frente al 38,9% de infliximab y 32,1% de adalimumab, siendo la diferencia estadísticamente significativa solo al comparar ustekinumab con adalimumab. Aunque no existen trabajos que comparen las tasas de persistencia de estos tres biológicos, estos resultados concuerdan con los del trabajo de Clemmensen *et al.* en el que la tasa de persistencia de ustekinumab fue significativamente mayor que la de etanercept y adalimumab¹⁷, y el de Gniadecki *et al.* en el que la tasa de persistencia de infliximab fue mayor que la de adalimumab y etanercept⁷.

El porcentaje de pacientes que requirieron cambio de tratamiento fue similar al de otros estudios (32,2% vs. 28%)¹⁸. Al 47% de estos pacientes (4 de infliximab y 5 de adalimumab) se les sustituyó el primer biológico por otro diferente. Según una revisión sobre el uso secuencial de biológicos en psoriasis moderada-severa, los pacientes que presentan falta de respuesta al primer anti-TNF generalmente se benefician del cambio a otro anti-TNF o a ustekinumab¹⁹.

Solo un paciente en el que se produjo fallo primario cambió a otro biológico. A este paciente, que había iniciado tratamiento con infliximab, se le sustituyó por adalimumab, que resultó eficaz durante casi dos años, tiempo tras el cual desarrolló resistencia al tratamiento. A pesar de que la estrategia lógica a seguir ante un fallo primario sería el cambio a un biológico de distinta clase, con una diana

Figura 1
Duración del primer tratamiento biológico en días: mediana, percentil 25 y percentil 75, y valores máximo y mínimo



terapéutica diferente, en este caso se realizó el cambio por otro anti-TNF, con buenos resultados, al igual que en otros trabajos que incluían pacientes con enfermedades autoinmunes^{20,21}, demostrando que la falta de respuesta a un anti-TNF, incluso en caso de fallo primario, no parece condicionar una ausencia de respuesta a otro anti-TNF. Esto se puede deber a que los distintos antagonistas del TNF α no actúan exactamente mediante el mismo mecanismo²², lo que daría lugar a diferencias a nivel clínico. Debido a que la evidencia científica aún es insuficiente, las guías actuales no incluyen recomendaciones sobre las transiciones entre biológicos^{4,16}. Conforme se disponga de más datos de uso a largo plazo, estas recomendaciones deberían ser recogidas en futuras directrices ya que ayudarían, sin duda, a optimizar el manejo de esta patología.

Otro de los aspectos que es objeto de debate en el tratamiento de la psoriasis es la aplicación de esquemas intermitentes de tratamiento, en los que una vez alcanzada y estabilizada una respuesta terapéutica completa o submáxima se procede a suspender temporalmente el biológico (periodos *off*) hasta la aparición de una recaída de la enfermedad. En nuestro estudio hubo en total ocho pacientes (7 con adalimumab y 1 con ustekinumab) a los que se les suspendió el biológico por mejoría clínica durante algún intervalo a lo largo del período de estudio, de los cuales tres requirieron retratamiento con adalimumab. Aunque los estudios sobre el tratamiento intermitente son escasos, los que se han publicado demuestran que la mayoría de los pacientes que se someten a retratamiento con adalimumab y ustekinumab alcanza una respuesta comparable a la que tenían antes de la suspensión²³⁻²⁵. Asimismo, este tipo de terapia ha sido defendido como una opción a tener en cuenta para mejorar la eficiencia en el uso de los biológicos en psoriasis²⁶.

El perfil de efectos adversos en nuestra población fue similar al observado en trabajos similares^{8,9} destacando por su frecuencia las infecciones de vías respiratorias superiores. Las reacciones adversas más graves fueron el lupus inducido por infliximab, descrito en la ficha técnica del producto¹², un caso de hepatitis autoinmune por adalimumab, que aparece reflejado como efecto adverso raro en la ficha técnica¹¹ y el desarrollo de cáncer de vejiga en un paciente que había estado en tratamiento con infliximab durante dos años. Se han registrado casos de neoplasias en pacientes con psoriasis tratados con fármacos biológicos²⁷ pero hasta el momento no se había descrito ningún caso de cáncer de vejiga. Un meta-análisis reciente concluía que el uso de biológicos en pacientes con artritis reumatoide no se asociaba significativamente con un incremento del riesgo de malignidad en comparación con otros fármacos

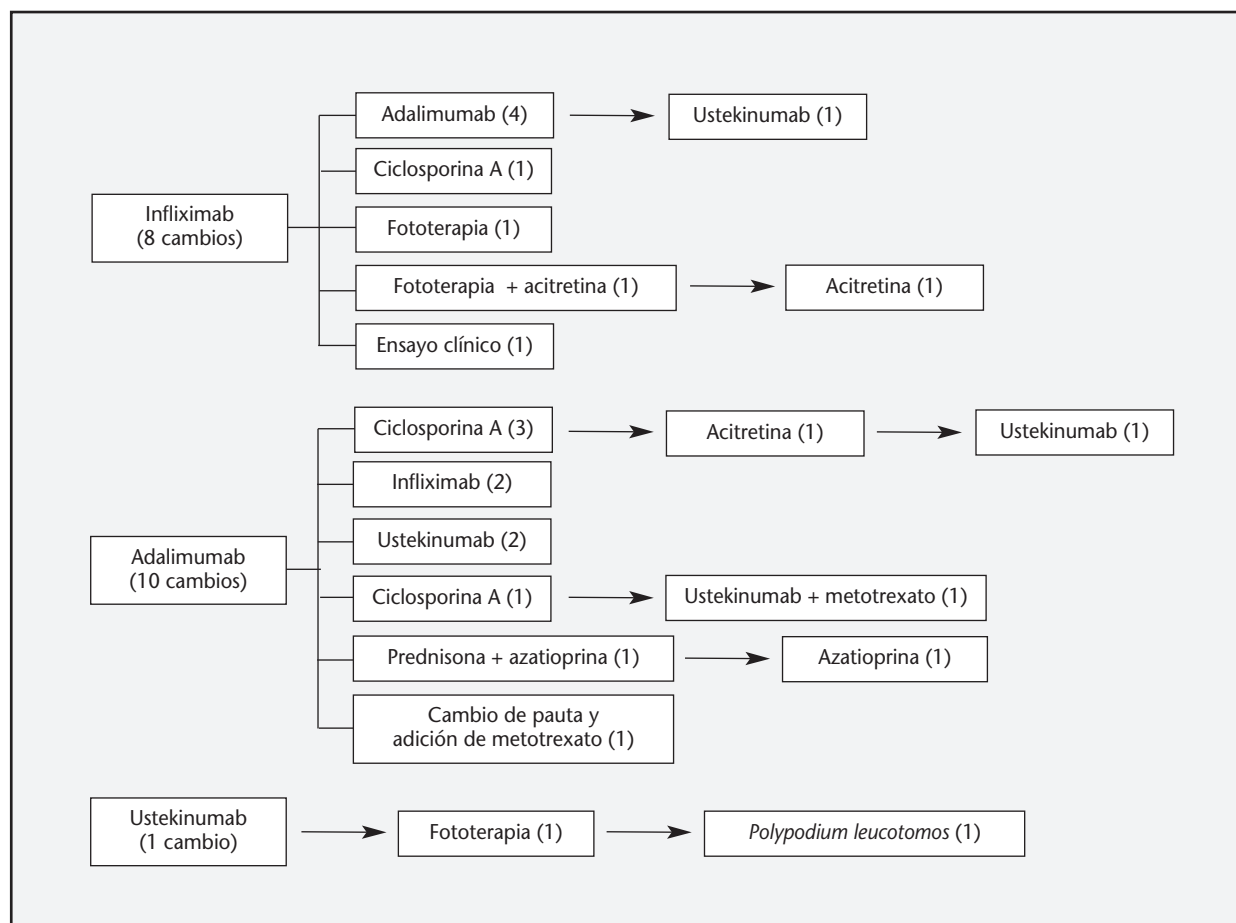
antirreumáticos modificadores de la enfermedad o con placebo²⁸, sin embargo aún no se ha establecido la seguridad de estos medicamentos a largo plazo en la práctica clínica, por lo que la vigilancia de los efectos adversos en los pacientes en tratamiento con terapia biológica es fundamental para garantizar el uso seguro de estos medicamentos.

La principal debilidad del estudio fue que no se incluyó ningún paciente con etanercept, ya que ninguno cumplió los criterios de inclusión, lo cual podría sesgar los resultados. Además, su diseño retrospectivo dio lugar a la pérdida de algunos datos que no estaban presentes en las historias clínicas de una parte de los pacientes, lo que obligó a realizar los análisis con los pacientes disponibles en cada caso y a prescindir de algunos datos (PASI final) por ser la muestra de pacientes poco representativa.

CONCLUSIONES

Ustekinumab mostró una tasa de persistencia significativamente mayor que adalimumab ($p=0,026$), mientras que adalimumab fue el que más retiradas por buena respuesta consiguió ($p>0,05$). Además, los cambios de tratamiento fueron significativamente más frecuentes con infliximab que con ustekinumab ($p=0,045$). No hubo diferencias en la tasa de efectos adversos, siendo los más frecuentes las infecciones de vías aéreas superiores. Los resultados obtenidos permiten describir las características de los pacientes, de su tratamiento y de los resultados en cuanto a eficacia y seguridad en la práctica clínica habitual, fuera del ambiente controlado de la investigación clínica. No obstante, para establecer más claramente la eficacia y seguridad de estos medicamentos en la práctica clínica serán necesarios estudios más prolongados y con mayor número de pacientes.

Figura 2
Cambios de tratamiento



Agradecimientos: A Isabel Millán, por la realización y discusión de los diferentes estudios estadísticos.

Conflicto de intereses: G. Roustán-Gullón declaró conflicto de intereses en su COI-disclosure.

BIBLIOGRAFÍA

- Christophers E. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:314-20.
- Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Mechanisms of disease: psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361:496-509.
- Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26 Suppl. 2:3-11.
- Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23 Suppl. 2:5-70.
- Kim IH, West CE, Kwatra SG, Feldman SR, O'Neill JL. Comparative Efficacy of Biologics in Psoriasis: a review. *Am J Clin Dermatol.* 2012;13:365-74.
- Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med.* 2010;14:118-28.
- Gniadecki R, Kragballe K, Dam TN, Skov L. Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* 2011;164:1091-6.
- Arévalo A, Sánchez L. Uso de agentes biológicos en psoriasis. Experiencia en un hospital de tercer nivel. *Dermatología CMQ.* 2012;10:240-6.
- Warren RB, Brown BC, Lavery D, Ashcroft DM, Griffiths CE. Biologic therapies for psoriasis: practical experience in a U.K. tertiary referral centre. *Br J Dermatol.* 2009;160:162-9.
- Hernanz JM, Sánchez-Rega M, Izu R, Mendiola V, García-Calvo C. Evaluación clínica y terapéutica de los pacientes con psoriasis moderada o grave en España. Estudio Secuente. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103:897-904.
- Ficha técnica Humira 40 mg solución inyectable en jeringa precargada (consultado 05/12/2012): Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf.
- Ficha técnica Remicade 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión (consultado 05/12/2012): Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf.
- Ficha técnica Stelara 45 mg solución inyectable en jeringa precargada (consultado 05/12/2012): Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf.
- Reich K, Burden AD, Eaton JN, Hawkins NS. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2012;166:179-88.

15. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 55:598-606.
16. Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, Daudén E, Ferrándiz C, Hernanz JM. Documento de consenso sobre la evaluación y el tratamiento de la psoriasis moderada/grave del Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:277-86.
17. Clemmensen A, Spon M, Skov L, Zachariae C, Gniadecki R. Responses to ustekinumab in the anti-TNF agent-naïve vs. anti-TNF agent-exposed patients with psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25:1037-40.
18. Ara M, Pérez A, Ferrando J. Encuesta a dermatólogos sobre terapia biológica en pacientes con psoriasis moderada-grave en España. *Actas Dermosifiliogr.* 2011; 102:706-16.
19. Leman J, Burden AD. Sequential use of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2011;167 Suppl. 3:12-20.
20. Díaz-Lagares C, Belenguer R, Ramos-Casals M. Revisión sistemática del uso de adalimumab en enfermedades autoinmunes. Eficacia y seguridad en 54 pacientes. *Reumatol Clin.* 2010;6:121-7.
21. Nikas SN, Voulgari PV, Alamanos Y, Papadopoulos CG, Venetsanopoulou AI, Georgiadis AN, et al. Efficacy and safety of switching from infliximab to adalimumab. A comparative controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65:257-60.
22. Benucci M, Saviola G, Manfredi M, Sarzi-Puttini P, Atzeni F. Tumor necrosis factors blocking agents: analogies and differences. *Acta Biomed.* 2012;83:72-80.
23. Papp K, Menter A, Poulin Y, Gu Y, Sasso EH. Long-term outcomes of interruption and retreatment vs continuous therapy with adalimumab for psoriasis: sub-analysis of REVEAL and the open-label extension study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:634-42.
24. Papp K, Crowley J, Ortonne JP, Leu J, Okun M, Gupta SR, Guy, Langley RG. Adalimumab for moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety of retreatment and disease recurrence following withdrawal from therapy. *Br J Dermatol.* 2010;164:434-41.
25. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin -12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis. *Lancet.* 2008;371:1655-74.
26. Moreno-Ramírez D. Uso racional (eficiente) de biológicos y terapia intermitente en psoriasis [artículo de opinión]. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:241-3.
27. Rivera R, García-Doval I, Carretero G, Daudén E, Sánchez-Carazo J, Ferrándiz C, et al. BIOBADADERM: registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en Dermatología. Primer informe. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:132-41.
28. Lopez-Olivo MA, Tayar JG, Martinez-Lopez JA, Pollono EN, Cueto JP, Gonzales-Crespo M, et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. *JAMA.* 2012;308:898-908.

Original Breve

Análisis de la efectividad y seguridad de bevacizumab en el tratamiento "off label" de gliomas malignos

Rev. O.F.I.L. 2015, 25;4:231-235

Fecha de recepción: 28/02/2015 - Fecha de aceptación: 28/07/2015

MANRESA RAMÓN N, SÁNCHEZ MARTÍNEZ I, TITOS ARCOS JC, LEÓN VILLAR J, SELVI SABATER P
Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia (España)

RESUMEN

Objetivo: Analizar efectividad y seguridad de bevacizumab (BVZ) en monoterapia y en combinación con temozolamida o irinotecán en glioma maligno. Esta indicación, hasta el momento, se encuentra fuera de ficha técnica.

Metodología: Estudio observacional, retrospectivo con límite temporal de 45 meses, en el que se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de glioma maligno tratados con BVZ (n=22). Se recogieron variables demográficas, clínicas y terapéuticas. La efectividad se evaluó según la supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG) y respuesta al tratamiento de acuerdo a la escala OMS y la capacidad funcional según la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Para la seguridad se registraron las reacciones adversas a los medicamentos (RAMs).

Palabras clave: Anti-angiogénesis, bevacizumab, efectividad, gliomas, off-label, respuesta, seguridad.

Resultados: La distribución de los pacientes en función del esquema terapéutico con BVZ fue: monoterapia, asociado a temozolamida o asociado a irinotecán. La SLP, SG y porcentaje de respuesta con enfermedad estable fueron según esquema: BVZ monoterapia (5,6 meses, 6,2 meses y 15%), BVZ asociado a temozolamida (7,8 meses, SG: no evaluable y 15%) y BVZ asociado a irinotecán (6,2 meses, 2,5 meses y 5%). Se observó un 47,8% de empeoramiento del ECOG, un 47,8% de mantenimiento y un 4,4% una mejoría. La incidencia de RAMs fue del 32%, siendo más frecuentes hipertensión arterial y diarrea.

Conclusiones: Los mejores resultados de efectividad se hayan con BVZ más temozolamida, y los peores con BVZ e irinotecán asociado a un mayor número de RAMs. La terapia es bien tolerada, observándose un mantenimiento en la calidad de vida.

Analysis of the effectiveness and safety of bevacizumab in the treatment "off label" malignant gliomas

SUMMARY

Objective: To analyze the effectiveness and the safety of bevacizumab (BVZ) alone and in combination with temozolomide and irinotecan in malignant glioma. This indication is off-label.

Methods: Observational and retrospective study, with time limit of 45 months, in which were included all patients diagnosed with malignant glioma treated with BVZ (n=22). Demographic, clinical and therapeutic variables were collected. The effective-

ness was evaluated according to the progression-free survival (PFS), overall survival (OS) and response to treatment according to WHO scale and functional capacity according to ECOG scale (Eastern Cooperative Oncology Group). For safety, were recorded adverse drug reactions (ADRs).

Results: The distribution of patients according to regimen with BVZ was: alone, associated with temozolomide or associated with irinotecan. PFS, OS and response rate with stable disease

were: BVZ monotherapy (5.6 months, 6.2 months and 15%), associated with temozolomide BVZ (7.8 months, SG: not evaluable and 15%) and BVZ associated with irinotecan (6.2 months, 2.5 months and 5%). We observed the 47.8% of worsening of ECOG, the 47.8% of maintenance and the 4.4% of improvement. The incidence of ADRs was 32%, being more frequent hypertension and diarrhea.

Conclusions: The best results of effectiveness have been with BVZ associated with BVZ, and the worst with BVZ and irinotecan for greater number of ADRs. Therapy is well tolerated, showing maintenance in quality of life.

Key Words: Anti-angiogenesis, bevacizumab, effectiveness, gliomas, off-label, responsiveness, assurance.

Correspondencia:

Noemí Manresa Ramón

Hospital Universitario Morales Meseguer (Servicio de Farmacia)

Avda. Marqués de los Velez, s/n

30008 Murcia

Correo electrónico: noemi-mr@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Los gliomas malignos son tumores cerebrales de rápida evolución que se dividen en base a sus características histopatológicas en: gliomas anaplásicos (astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, y oligoastrocitoma anaplásico) y glioblastoma (GBM). De ellos el GBM grado IV es el más agresivo y frecuente (54% de los casos), y prácticamente incurable¹. La incidencia de glioma maligno es de 3 a 5 casos por cada 100.000 habitantes/año^{2,3}. Existe un ligero predominio en el sexo masculino y se desarrolla en todas las edades, siendo el pico de incidencia en la quinta y sexta década de vida³. Se asocian con una gama de síntomas y complicaciones como edema cerebral, convulsiones, endocrinopatía, fatiga, trastornos psiquiátricos, y el tromboembolismo venoso dependiendo de la localización y tamaño tumoral, afectando seriamente la calidad de vida del paciente.

El tratamiento estándar multimodalidad consiste en la máxima resección quirúrgica, seguido de la combinación de radioterapia con quimioterapia. La naturaleza difusa e invasiva del GBM impide su resección quirúrgica completa, lo que conduce inevitablemente a la recurrencia del tumor y la muerte en un intervalo aproximado de 15 a 21 meses⁴. La radioterapia externa fraccionada es la más empleada en pacientes con un buen ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), siendo la radioterapia hipofraccionada la más usual en pacientes con edad avanzada o peor ECOG⁵. Actualmente, hay un gran interés en la búsqueda de tratamientos eficaces incluyendo inmunológicos, nuevos agentes citotóxicos y agentes "selectivos". Los agentes "selectivos" son pequeñas moléculas o anticuerpos que bloquean enzimas o proteínas específicas sabiendo que son activas en células cancerígenas limitando el daño en células sanas.

Las terapias dirigidas contra la angiogénesis han adquirido gran interés terapéutico. Bevacizumab (BVZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el factor de crecimiento endotelial vascular, autorizado para GBM recurrentes por la FDA (Food and Drug Administration) desde 2009^{5,6}, sigue pendiente de autorización por la EMEA y por ello su uso en España es en condiciones diferentes a las autorizadas (*off-label*). El beneficio de BVZ es transitorio debido a la progresión tumoral tras una mediana de tan solo 3-5 meses^{5,6}.

El objetivo de nuestro estudio es evaluar la efectividad y seguridad de BVZ en monoterapia y en combinación con temozolamida o irinotecan en pacientes diagnosticados de glioma cerebral.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo descriptivo y observacional sobre una muestra de 22 pacientes diagnosticados de glioma cerebral y tratados con BVZ *off-label* desde enero de 2011 hasta septiembre de 2014 en un hospital de segundo nivel, realizando un seguimiento hasta octubre de 2014.

Se incluyeron los pacientes que cumplían los siguientes criterios: diagnóstico de glioma tratados o en tratamiento con BVZ durante al menos dos ciclos.

Se recogieron las siguientes variables: demográficas (sexo, edad), clínicas (tipos), tratamiento recibido (cirugía, radioterapia, líneas de quimioterapia, esquema), la capacidad funcional según la escala ECOG previa y al final tratamiento, efectividad (supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG), respuesta al trata-

miento) y seguridad (reacciones adversas a medicamentos (RAMs)).

Los datos recogidos se obtuvieron mediante la 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 5.3.1¹.

La respuesta al tratamiento se evaluó según los criterios de la OMS⁷ considerándose: respuesta completa (RC) (desaparición de todas las lesiones), respuesta parcial (RP) (disminución >50% de lesiones de la suma de las áreas), enfermedad estable (EE) (si no RP ni progresión) y progresión de la enfermedad (PE) (si >25% de aumento de lesiones de la suma de las áreas o aparición de una nueva).

La evaluación de la seguridad se realizó mediante el registro de RAMs categorizadas en grados según los criterios de toxicidad de Common Terminology Criteria of Adverse Events v4.0 (CTCAE)⁸.

Se realizó un estudio descriptivo en el que las variables numéricas se describieron como medias y desviación típica si la distribución era normal, y las cualitativas como frecuencias y porcentajes. El análisis estadístico se realizó con la aplicación informática Microsoft Excel® 2003.

La principal limitación fue la muestra del estudio, pero hay que tener en cuenta que se trata de un tumor poco frecuente y que el tratamiento con BVZ en la mayoría de los casos es una terapia de rescate ante la ausencia de otros tratamientos.

RESULTADOS

Se incluyeron 22 pacientes diagnosticados de glioma tratados con BVZ con una media de edad de 53 años \pm 13,6. Las características clínicas y demográficas se muestran en la tabla 1. Los diagnósticos fueron confirmados histológicamente. 21 pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente y 22 recibieron radioterapia. La distribución de pacientes por ECOG al inicio fue: 10 pacientes con ECOG 0-1 (52,6%) y 9 con ECOG \geq 2 (47,4%).

El 90% de los pacientes recibió BVZ 10 mg/kg/14 días, y el resto 15 mg/kg/21 días, administrado según ritmo de infusión de ficha técnica⁹ (primera dosis en 90 minutos, segunda en 60 minutos y tercera en 30 minutos).

El 85% de los pacientes recibieron BVZ en segunda línea, y el resto en primera, tercera y cuarta línea (suponiendo un 5% en cada una de las líneas). La quimioterapia previa recibida fue temozolamida en 16 pacientes (80%), fotemustina en 1 (5%), etopósido en 1 (5%) y cisplatino en 1 (5%). En el estudio se identificaron tres grupos de pacientes en base al tratamiento recibido: BVZ en monoterapia, BVZ con temozolamida a 150-200 mg/m²/24h durante 5 días y BVZ con irinotecán a 125 mg/m² cada dos semanas. Hubo un paciente que recibió la terapia con BVZ junto a temozolamida y posteriormente BVZ con irinotecán, analizándose por separado debido al tiempo transcurrido, es decir, como dos líneas de tratamiento independientes.

Atendiendo a ECOG, se observó un empeoramiento del ECOG (47,8% de los pacientes), mantenimiento (47,8%) y una mejoría (4,4%). Ningún tratamiento con BVZ fue suspendido debido al ECOG.

En la tabla 2.A. reflejamos la efectividad y tipo de respuesta según esquema con BVZ. Los mejores datos de SLP se obtienen con BVZ junto a temozolamida y sobre

la SG hay una marcada diferencia entre BVZ monoterapia y BVZ con irinotecán (con irinotecán más agresiva y peor tolerada). En cuanto a respuesta, un 65% de los pacientes progresaron y un 35% presentaron EE.

La incidencia de RAMs fue del 31,6%, siendo clínicamente manejables y no registramos ninguna RAM de grado >3. En dos casos hubo reducción de dosis por la administración concomitante de terapia anticoagulante y en un caso se suspendió por neurotoxicidad. En la tabla 2.B. representamos las RAMs obtenidas en el seguimiento.

DISCUSIÓN

Uno de los primeros estudios publicados fue realizado por Friedman *et al.*⁶, en el cual BVZ adquirió la aprobación por parte de la FDA para GBM recurrente. Se incluyeron a 167 pacientes con primera o segunda recaída de GBM, se administró BVZ 10 mg/kg/14 días en monoterapia a 85 pacientes. El resultado de la eficacia de BVZ en monoterapia fue: SLP de 4,2 meses y SG de 9,2 meses. El estudio japonés¹⁰ obtuvo unos datos similares en monoterapia. En ambos estudios, los pacientes habían recibido previamente temozolamida con radioterapia y más del 70% de los pacientes presentaban un ECOG 0-1 inicial. Se excluyeron pacientes con enfermedades cardiovasculares significantes o alteraciones hematológicas, renales o hepáticas. En nuestro estudio, el 100% de los pacientes con BVZ en monoterapia habían recibido previamente temozolamida y radioterapia pero la SLP (5,6 meses) fue ligeramente superior y la SG menor (6,2 meses) a los estudios descritos. Puede estar justificada por la diferente distribución de ECOG, reducciones de dosis y a la no exclusión de pacientes.

En la tabla 3 se representan la efectividad de estudios con BVZ en gliomas según el esquema^{6,10-20}.

Respecto a BVZ en combinación con temozolamida, estudios¹²⁻¹⁶ coinciden en valores superiores de SLP y no existe una clara mejoría en la SG. Dos estudios^{12,13} pueden presentar resultados distorsionados tras recibir una fase de mantenimiento con BVZ en monoterapia hasta PE o toxicidad inaceptable. Por otro lado, en pacientes ancianos se observa una gran reducción de efectividad¹⁴. En nuestro estudio, la SLP es inferior exceptuando el de ancianos, y la SG a un año fue del 100%. El 75% de los pacientes habían recibido tratamiento previo y en algunos estudios^{12,15} no se incluyeron pacientes con quimioterapia previa.

Tabla 1
Características clínicas y demográficas de los pacientes

| Características | Nº de pacientes (%) |
|----------------------------|---------------------|
| Pacientes | 22 |
| Edad | |
| Media ± SD | 53±13,6 |
| Sexo | |
| Hombres | 11 (50%) |
| Mujeres | 11 (50%) |
| Diagnóstico | |
| Glioblastoma multiforme IV | 18 (82%) |
| Astrocitoma I | 1 (4,5%) |
| Astrocitoma III | 2 (9%) |
| Ependimoma anaplásico III | 1 (4,5%) |
| Cirugía previa | |
| Si | 21 (95,5%) |
| Radioterapia previa | |
| Si | 22 (100%) |
| ECOG inicial | |
| 0 | 4 (21%) |
| 1 | 6 (31,6%) |
| 2 | 8 (42,1%) |
| 3 | 1 (5,3%) |

En BVZ junto a irinotecán, se observa una reducción de SLP y SG respecto a los estudios publicados^{6,17-20}, pudiendo deberse a la elevada incidencia de RAMs. En la otra rama del estudio Friedman *et al.*⁶, se administró BVZ con irinotecán evidenciándose una mayor SLP y SG respecto al nuestro.

A pesar del tratamiento con temozolamida y BVZ (monoterapia o combinación) es frecuente la PE. El 65% de los pacientes presentan PE, destacando mayor porcentaje de EE (15%) en pacientes con BVZ en monoterapia o con temozolamida.

BVZ fue bien tolerado y todas las RAMs están registradas en ficha técnica. Nuestra incidencia de RAMs (31,6%) coincide con la mayoría de estudios mencionados.

CONCLUSIÓN

Los pacientes con GBM recién diagnosticados deben ser tratados con el tratamiento estándar multimodalidad, en combinación con BVZ, con el fin de prolongar la supervivencia, mantener o mejorar su capacidad funcional y es una terapia bien tolerada.

Tabla 2. A.
Efectividad y respuesta de bevacizumab en los tres esquemas estudiados

| | BVZ monoterapia (n=12) | BVZ con temozolamida (n=4) | BVZ con irinotecán (n=4) |
|------------------|------------------------|----------------------------|--------------------------|
| SLP (meses) | 5,6±6,2 | 7,8±3,7 | 1,8±1,5 |
| SG (meses) | 6,2±4,3 | - | 2,5±0,7 |
| Pacientes con PE | 9 (45%) | 1 (5%) | 3 (15%) |
| Pacientes con EE | 3 (15%) | 3 (15%) | 1 (5%) |

Tabla 2.B.
Reacciones adversas (RAMs)

| Grado 1 | N° de RAMs | Grado 2 y 3 | N° de RAMs |
|--------------------------|------------|-------------|------------|
| Hipertensión arterial | 2 | Alopecia | 2 |
| Diarrea | 2 | | |
| Náuseas y vómitos | 1 | | |
| Hemorragia digestiva | 1 | | |
| Trastorno cardiovascular | 1 | | |
| Debilidad muscular | 1 | | |

BVZ: bevacizumab; EE: enfermedad estable; PE: progresión de la enfermedad; RAMs: reacciones adversas medicamentosas; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión.

Tabla 3
Efectividad de los estudios con bevacizumab en gliomas

| BVZ monoterapia | | | |
|----------------------------|---------------|-------------|------------|
| Estudios | Pacientes (n) | SLP (meses) | SG (meses) |
| Friedman ⁶ | 85 | 4,2 | 9,2 |
| Nagane ¹⁰ | 31 | 3,3 | 10,5 |
| Kreisl ¹¹ | 48 | 4 | 7,2 |
| BVZ con temozolamida | | | |
| Estudios | Pacientes (n) | SLP (meses) | SG (meses) |
| Chinot ¹² | 458 | 10,75 | 16,8 |
| Lai ¹³ | 70 | 13,6 | 19,8 |
| Reyes-Botero ¹⁴ | 66 | 4 | 6 |
| Gilbert ¹⁵ | 320 | 10,7 | 15,7 |
| Nicholas ¹⁶ | 42 | 8,8 | 16,5 |
| BVZ con irinotecán | | | |
| Estudios | Pacientes (n) | SLP (meses) | SG (meses) |
| Friedman ⁶ | 82 | 5,6 | 8,7 |
| Vredenburgh ¹⁷ | 35 | 6 | 10,5 |
| Zuniga ¹⁸ | 37 | 7,5 | 11,5 |
| Kang ¹⁹ | 27 | 5 | 12,5 |
| Cecchi ²⁰ | 19 | 15,5 | 11 |

BVZ: bevacizumab; n: número de muestra; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global.

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

BIBLIOGRAFÍA

- Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the united states in 2006-2010. *Neuro Oncology*. 2013;15:1-56.
- Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol*. 2012;14:1-49.
- Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010;46:765-81.
- Grossman SA, Ye X, Piantadosi S, Desideri S, Nabors LB, Rosenfeld M, et al. Survival of patients with newly diagnosed glioblastoma treated with radiation and temozolomide in research studies in the United States. *Clin Cancer Res*. 2010;16:2443-9.
- Malmstrom A, Gronberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, et al. Temozolamide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(9):916-26.
- Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2009;27:4733-40.
- World Health Organization WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment Offset Publication. Geneva. Switzerland, 1979 [consultado 3 Sep 2011]. Disponible en: <http://whqlibdoc.who.int/publications/9241700483.pdf>.
- 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.
- Ficha técnica de Avastin®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es/ES/document_library/EPAR-product_information/human/00582/WC500029271.pdf.
- Nagane M, Nishikawa R, Narita Y, Kobayashi H, Takano S, Shinoura N, et al. Phase II study of single-agent bevacizumab in Japanese patients with recurrent malignant glioma. *Jpn J Clin Oncol*. 2012;42(10):887-95.
- Kreisl TN, Kim L, Moore K, Duic P, Royce C, Stroud I, et al. Phase II trial of single agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2009;27:740-5.
- Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*. 2014;370:709-22.
- Lai A, Tran A, Nghiemphu PL, Pope WB, Solis OE, Selch M, et al. Phase II study of bevacizumab plus temozolomide during and after radiation therapy for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*. 2011;29:142-8.
- Reyes-Butero G, Honnorat J, Chinot OL, et al. Temozolomide plus bevacizumab in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma and poor performance status: An Ancef phase II trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(suppl). Abstract 2020.
- Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*. 2014;370:699-708.
- Nicholas MK, Lukas RV, Amidei C, et al. Final results of a single arm phase II study of bevacizumab and temozolomide following radiochemotherapy in newly diagnosed adult glioblastoma patients [abstract]. *J Clin Oncol*. 2013;31(suppl). Abstract 2076.
- Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, Dowell JM, Reardon DA, Quinn JA, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res*. 2007;13:1253-9.
- Zuniga RM, Torcuator R, Jain R, Anderson J, Doyle T, Ellika S, et al. Efficacy, safety and patterns of response and recurrence in patients with recurrent high-grade gliomas treated with bevacizumab plus irinotecan. *J Neuro Oncol*. 2009;91:329-36.
- Kang TY, Jin T, Elinzano H, Peereboom D. Irinotecan and bevacizumab in progressive primary brain tumors, an evaluation of efficacy and safety. *J Neurooncol*. 2008;89:113-8.
- Cecchi M, Vaiani M, Ceroti M, Banfi R. A retrospective observational analysis to evaluate the off-label use of bevacizumab alone or with irinotecan in recurrent glioblastoma. *Int J Clin Pharm*. 2013;35:483-7.

El equilibrio entre innovación y eficiencia

Al
corazón
de Teva



En TEVA buscamos el equilibrio entre innovación y eficiencia porque creemos en la medicina como un valor universal.

- TEVA es **líder mundial de genéricos** y está entre las 30 compañías más innovadoras.
- TEVA está en el **top10 mundial** en desempeño.
- En TEVA estamos comprometidos con los genéricos para hacer accesibles los medicamentos a un mayor número de personas al tiempo que **impulsamos la investigación de nuevos tratamientos**.
- Tenemos una **clara vocación local**:
 - Planta de producción en Zaragoza: en 2013 se han producido 3.700 millones de dosis, que equivalen a 125 millones de unidades de producto terminado.
 - Colaboración con 120 hospitales españoles en más de 40 ensayos clínicos.
 - Creación constante de empleo e inversión y cooperación social.



Porque junto a nuestros genéricos, siempre hay un fármaco innovador

Revisión

Abstinencia alcohólica en el paciente hospitalizado: lo que el farmacéutico clínico debe conocer

Rev. O.F.I.L. 2015, 25;4:237-242

Fecha de recepción: 20/03/2015 - Fecha de aceptación: 01/04/2015

GALLEGO MUÑOZ C¹, RODRÍGUEZ MATEOS ME², MANZANO MARTÍN MV²

1 Farmacéutico Interno Residente

2 Especialista en Farmacia Hospitalaria

Unidad de Gestión Clínica de Farmacia. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz (España)

RESUMEN

Objetivo: Revisar la bibliografía disponible sobre el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica en pacientes hospitalizados.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura publicada en las principales bases de datos hasta el 31 de diciembre de 2014. Las revisiones y estudios seleccionados fueron sometidos a lectura crítica y a la evaluación de su calidad metodológica.

Resultados: Las benzodiacepinas son los fármacos de elección en el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica durante el ingreso hospitalario de los pacientes, pudiendo ser administrada en un esquema de dosis fija, esquema de dosis de carga o un esquema basado en los síntomas. Las benzodiacepinas de acción prolongada se emplean más que las de acción corta ya que presentan

menor síndrome de retirada. Los pacientes refractarios a altas dosis de benzodiacepinas pueden requerir la adición de farmacología de rescate, como fenobarbital, propofol o dexmedetomidina. Los anticonvulsivantes pueden tener un papel importante en el tratamiento del síndrome de abstinencia leve-moderado. Otros fármacos, como beta-bloqueantes o neurolépticos, pueden actuar como adyuvantes, pero nunca deben usarse en monoterapia.

Conclusiones: El síndrome de abstinencia alcohólica durante los ingresos hospitalarios es un problema con una alta prevalencia y, sin embargo, la tasa de detección por parte de los profesionales sanitarios es deficiente. Es importante tomar conciencia en el ámbito hospitalario de la problemática y optimizar la detección precoz de estos pacientes. Las benzodiacepinas son los fármacos de elección en el tratamiento de estos pacientes.

Palabras clave: Abstinencia alcohólica, pacientes hospitalizados, tratamiento.

Alcohol withdrawal in hospitalized patients: what the clinical pharmacist should know

SUMMARY

Objective: Reviewing available evidence about the treatment of alcohol withdrawal syndrome in hospitalized patients.

Material and methods: An exhaustive search of the published literature in referential data sources was performed, up to December 31st 2014. Revisions and selected studies were subjected to critical reading and assessment of methodological quality.

Results: Benzodiazepines remain the mainstay of treatment and can be administered using a front-loading, fixed-dose or symptom-triggered approach. Long-acting benzodiazepines are commonly used and may provide a smoother withdrawal than shorter-acting benzodiazepines. Patients with symptoms refractory to high doses of benzodiazepines may require addition of a rescue medication such as Phenobarbital, propofol or

dexmedetomidine. Anticonvulsants may have a role in the management of mild to moderate withdrawal. Other medications such as β -antagonists or neuroleptics may offer additional benefit in select patients but should not be used as monotherapy. **Conclusions:** Alcohol withdrawal during hospitalizations is a problem with high prevalence and yet, the detection rate by health professionals is poor. It is important to know the problem and optimize early detection of these patients. Benzodiazepines are the drugs of choice for treating these patients.

Key Words: Alcohol withdrawal, inpatients, treatment.

Correspondencia:

Cristóbal Gallego Muñoz

C/ Tahona, 16

41540 La Puebla de Cazalla (Sevilla)

Correo electrónico: toba_gallego@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

En el año 2012 fallecieron en todo el mundo alrededor de 3,3 millones de personas en relación directa con el consumo de alcohol, lo que supone el 5,9% de todas las muertes¹. En España, la población consumió durante el período de tiempo comprendido entre 2008-2010 unos 11,9 litros de alcohol puro/habitante/año, dato que casi duplicó la media mundial (6,2 litros/habitante/año) y sobrepasó la media europea (10,9 litros/habitante/año)¹. En la encuesta nacional sobre alcohol y drogas de 2011, el 76% de los encuestados reconocía haber consumido alcohol en los últimos 12 meses y el 10,2% lo había hecho diariamente en los últimos 30 días². En definitiva, el consumo de alcohol constituye un problema en nuestro país.

Por otro lado, es de vital importancia la detección precoz de los enfermos con dependencia alcohólica, ya que la suspensión brusca de la ingesta de alcohol puede desencadenar un síndrome de abstinencia. La prevalencia estimada de consumo de alcohol entre los pacientes hospitalizados oscila entre el 16% y el 26%³. Pero la detección de estos pacientes durante el ingreso hospitalario no es fácil y muchas veces pasan desapercibidos. En un estudio multicéntrico realizado en 2010 los autores encuentran una prevalencia de consumo de alcohol del 12%. Sin embargo, el antecedente de consumo de alcohol solo se había recogido al ingreso en el 59% de las historias y únicamente se había registrado una valoración cuantitativa del mismo en el 28% de los enfermos⁴.

El objetivo del presente trabajo es revisar la bibliografía disponible sobre el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica en pacientes hospitalizados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para responder al objetivo de nuestro trabajo se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura publicada en las principales bases de datos hasta el 31 de diciembre de 2014.

Las bases de datos consultadas para la revisión sistemática fueron the Cochrane Library, bases de datos del Centre for Reviews and Dissemination (CDR), PREMEDLINE, MEDLINE, EMBASE y ECRI. Además, se realizaron búsquedas en otros sistemas de información (Web of Knowledge). Se usaron las siguientes palabras claves: "abstinencia alcohólica", "pacientes hospitalizados" y "tratamiento". No se aplicaron restricciones por idioma.

Se realizó además una búsqueda cruzada a partir de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados. La selección y la lectura crítica de los estudios evaluados se realizó sin enmascarar los artículos, por un par de investigadores de manera independiente. Las discrepancias identificadas se resolvieron mediante discusión y, en caso de no alcanzar el consenso, se recurrió a la participación de un tercer evaluador.

La calidad de los ensayos clínicos aleatorizados se evaluó a través de la guía CASPe para la lectura crítica de ensayos clínicos (Critical Appraisal Skills Programme Español, 2005).

RESULTADOS

En la figura 1 se observa el diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos en la revisión del tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica en pacientes hospitalizados.

Factores de riesgo de síndrome de abstinencia alcohólica

Los factores clínicos asociados al riesgo de desarrollo de una abstinencia alcohólica complicada más importante según la literatura son la gravedad del trastorno por consumo de alcohol (duración, intensidad, episodios anteriores de desintoxicación), los antecedentes de síndrome de abstinencia alcohólica, crisis comiciales por abstinencia o *delirium tremens*, la presencia de comorbilidades agudas, el uso concomitante de otros tóxicos o de benzodiazepinas, la presencia de signos de hiperactividad autonómica (hipertensión, taquicardia) y la de alteraciones analíticas (trombocitopenia, hipopotasemia...)⁵⁻¹⁰. La heterogeneidad encontrada en estos estudios obedece a las diferentes metodologías empleadas para el desarrollo de los mismos.

La identificación de los pacientes con dependencia alcohólica es inadecuada con frecuencia al ingreso hospitalario. El test de referencia para la detección de trastornos relacionados con el alcohol¹¹ es el AUDIT (Alcohol Use Disorders Test), de tal forma que una puntuación elevada (AUDIT ≥ 8) puede ayudar a los profesionales sanitarios a predecir el desarrollo de un síndrome de abstinencia alcohólica. Sin embargo, este test requiere de un tiempo elevado para su aplicación y, por otro lado, puede resultar difícil de aplicar en pacientes con alteraciones cognitivas. Para salvar estas dificultades se puede emplear el Fast Alcohol Screening Test¹², que permite la identificación de pacientes con dependencia alcohólica de una manera mucho más rápida, ya que está basado en tan solo cuatro de los diez ítems del AUDIT. Hay que tener en cuenta que ninguna de estas herramientas de cribado de pacientes con dependencia alcohólica han sido validadas en pacientes con comorbilidades o con formas graves de abstinencia (crisis comiciales, *delirium tremens*).

En 2010, Maldonado *et al.* realizaron una revisión sistemática y propusieron una escala nueva, la Prediction of Alcohol Withdrawal Severity Scale, basada en la puntuación de diez ítems que reúnen algunos incluidos en los tests mencionados anteriormente e introducen algunos nuevos relacionados con el riesgo de abstinencia alcohólica grave. Posteriormente, esta escala se ha validado en una muestra piloto de pacientes ingresados con comorbilidades agudas en plantas de hospitalización médica. En esta cohorte, una puntuación en Prediction of Alcohol Withdrawal Severity Scale ≥ 4 ha mostrado excelentes resultados (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de 100%) para la identificación de pacientes que presentarán abstinencia complicada (crisis comiciales, alucinaciones, *delirium tremens*)¹³.

Valoración de la gravedad del síndrome de abstinencia

La valoración de la gravedad del síndrome de abstinencia es un proceso complejo en el que se puede recurrir al empleo de varias escalas clínicas. La que presenta mayor validez es la CIWA-Ar (Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale –revised–)¹⁴, que clasifica por grados diversos síntomas en una escala de puntos. Esta escala permite seleccionar, en función de la gravedad que presentan, a aquellos pacientes candidatos a recibir un tratamiento farmacológico activo y permite establecer un plan de tratamiento con base en la puntuación total obtenida, con ajustes del mismo decididas en base a aplicaciones repetidas de esta escala durante el período sintomático. Se considera abstinencia leve cuando la puntuación es menor de 15, moderada si está entre 16 y 20 y grave si es superior a 20.

La mayoría de los estudios que han reproducido el empleo de esta escala en un contexto clínico, lo han hecho en Unidades de desintoxicación alcohólica o de Psiquiatría y, en general, en pacientes con formas leves-moderadas de síndrome de abstinencia. En estas situaciones ha demostrado ser una herramienta válida, fiable y reproducible^{14,15}. Existen también otros estudios que aplican esta escala en pacientes críticos¹⁶ y en pacientes ingresados en plantas médicas de hospitalización¹⁷.

La aplicación de la escala CIWA-Ar por parte del personal sanitario no es difícil. Debido a que permite dirigir el tratamiento según la gravedad y evolución de los síntomas, se debería aplicar la escala varias veces al día en pacientes con abstinencia moderada-grave.

Desde un punto de vista clínico, hay que subrayar que no tiene en cuenta la presencia de crisis comiciales ni de signos de hiperactividad autonómica que, como se ha comentado anteriormente, pueden predecir o caracterizar una abstinencia complicada. Por otra parte, su aplicación puede resultar dificultosa en pacientes agitados diagnosticados de *delirium tremens*, ya que se necesita la colaboración de los mismos¹⁵.

Tratamiento farmacológico

Los objetivos generales del tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica son disminuir y controlar los síntomas de la abstinencia, prevenir las crisis epilépticas y evitar la progresión a *delirium tremens*. Por otra parte, resulta necesario valorar y corregir en su caso las necesidades de líquidos durante el episodio, así como las alteraciones electrolíticas (magnesio) o vitamínicas (tiamina) que pueden complicar el síndrome.

Benzodiazepinas

Son los fármacos de elección en el tratamiento de la abstinencia alcohólica. Presentan mucha experiencia de uso y existe mucha evidencia sobre su uso. Actúan sobre mediadores inhibidores del ácido gamma-amino-butírico (GABA), inhiben los efectos depresores del alcohol sobre el sistema nervioso central y la transmisión noradrenérgica propios del síndrome de abstinencia. Todo esto se traduce en la prevención del desarrollo de *delirium tremens*, el control de los síntomas y reducen el riesgo de crisis comiciales^{15,18,19}.

No existen datos concluyentes sobre una posible superioridad de una benzodiazepina sobre las otras^{15,19}. Sin embargo, algunos estudios sugieren que las benzodiazepinas de vida media larga (clorazepato, diazepam) aportan un mejor control de síntomas y más estable en el tiempo que las de vida media corta (lorazepam, alprazolam)^{15,18}.

Otros factores como son la vía de administración (el oxazepam se administra exclusivamente por vía oral y el midazolam por vía parenteral), la disponibilidad en cada país (el lorazepam parenteral no está disponible en España) o las equivalencias de dosis entre las distintas vías de administración, son también factores muy importantes a tener en cuenta durante el manejo de estos fármacos.

Las principales desventajas que se pueden destacar del uso de benzodiazepinas son la adicción derivada de su uso en tratamientos prolongados, la sobredosificación y la posibilidad de depresión respiratoria, sobre todo en enfermos con

insuficiencia hepática. Por otra lado, como ventaja con respecto a otros fármacos útiles en este contexto, se puede destacar la existencia de un antídoto específico, el flumazenilo.

Se han descrito varios regímenes de tratamiento con benzodiazepinas para el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica:

- Esquema fijo: las benzodiazepinas se administran con un intervalo posológico fijo durante 4-7 días, con dosis fijas al inicio de la abstinencia con descenso de las dosis en un 25% diario hasta la resolución del cuadro y la administración de dosis adicionales cada 1-2 horas si fuese necesario en función de la gravedad de los síntomas. Su principal inconveniente es el riesgo de sedación excesiva, con la consiguiente prolongación de la estancia hospitalaria¹⁵.

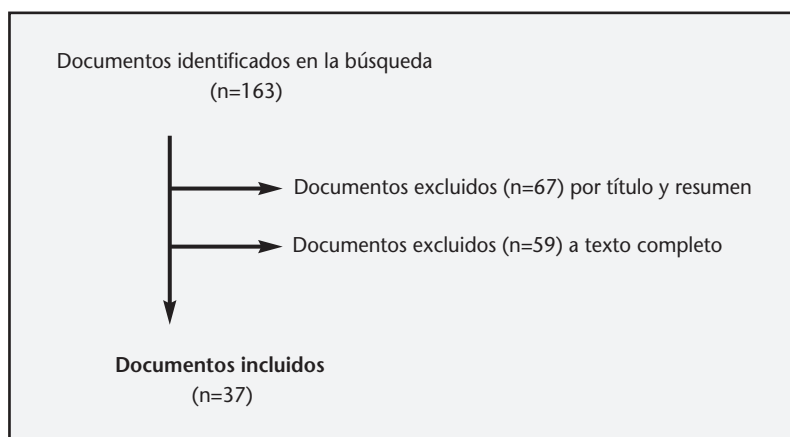
- Esquema con dosis de carga: consiste en la administración de dosis altas de benzodiazepinas al inicio de la abstinencia y, previa valoración clínica del paciente antes de cada dosis, a intervalos frecuentes hasta que se controlen los síntomas o aparezca sedación excesiva. Diseñado para su utilización con benzodiazepinas de vida media larga, se basa en la idea de que su acción prolongada permite un efecto de disminución progresiva del efecto con el paso del tiempo. Este régimen acorta el período de tratamiento comparado con el programa fijo y ha demostrado su eficacia en el tratamiento del *delirium tremens*²⁰.

- Esquema basado en los síntomas: consiste en la administración horaria de benzodiazepinas en función de la puntuación obtenida en la escala de síntomas CIWA-Ar mientras dicha puntuación sea >8. Una vez estabilizado, se valora al paciente cada 4-8 horas para decidir la necesidad de dosis adicionales. Su ventaja radica en que disminuye la dosis total y la duración del tratamiento, aunque no resulta superior a los otros esquemas terapéuticos en términos de incidencia de crisis comiciales o de *delirium tremens*^{15,18,21}. Resulta especialmente aplicable en los centros que dispongan de personal suficiente, que esté familiarizado con el uso de la escala CIWA-Ar, de forma que sea posible una monitorización estricta.

Clometiazol

El clometiazol, que deriva de la tiamina, presenta propiedades anticomiciales, sedantes y tranquilizantes, mediadas a través de los receptores GABA cerebrales. Debido a

Figura 1
Diagrama del proceso de selección de los documentos para la revisión sistemática del tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica



que es un fármaco que se ha utilizado principalmente en Europa, no se ha incorporado de forma clara en las principales guías y metaanálisis. Existen especialidades para su administración intravenosa y oral, aunque en España, solo está comercializada esta última. Varios estudios avalan el empleo del clometiazol en el control de los síntomas de la abstinencia y en la disminución del riesgo de progresión a *delirium tremens*^{22,23}, con una eficacia similar a las benzodiazepinas.

Presenta un perfil de reacciones adversas nada desdeñable, destacando la depresión respiratoria, especialmente si se utiliza por vía intravenosa y combinación con otros sedantes. Por otra parte, favorece el aumento de las secreciones pulmonares y la aparición de infecciones respiratorias, especialmente en pacientes intubados, por lo que se ha desaconsejado su empleo en pacientes críticos²⁴. Debido a la gran adicción que pueden presentar los pacientes en tratamientos prolongados, no se recomienda su uso en régimen ambulatorio ni en pautas de duración superior diez días²².

Neurolépticos

Diversos neurolépticos, incluyendo a las fenotiazinas y a las butirofenonas como el haloperidol, pueden contribuir a controlar los síntomas de la abstinencia²⁴. Sin embargo, son menos efectivas que las benzodiazepinas en la prevención de crisis epilépticas o del *delirium tremens* y, comparadas con placebo, aumentan la incidencia de crisis comiciales. Por estos motivos se recomienda su utilización únicamente en pacientes con agitación marcada o alucinaciones, como adyuvantes a las benzodiazepinas^{15,18}.

Alcohol etílico

En los ensayos clínicos que evalúan su utilidad en la prevención del síndrome de abstinencia, su eficacia no fue superior a la de las benzodiazepinas^{15,25}. El alcohol etílico presenta un perfil de toxicidad bien conocido y un margen terapéutico muy estrecho, por lo que su uso exige un control clínico muy estricto y resulta desaconsejable en estos enfermos¹⁸.

Anticomiciales

La administración de fenitoina como profilaxis de las crisis comiciales en el curso de la abstinencia alcohólica no es recomendable. En el tratamiento de las mismas, tampoco se ha demostrado que tenga ningún efecto preventivo en la aparición de nuevas crisis²⁶.

Otros anticomiciales, como el valproato²⁷ o la carbamazepina²⁶, con acción sobre los receptores GABA y con la capacidad para disminuir el efecto que la repetición de episodios de deshabitación conlleva el aumento de la severidad de los mismos, son efectivos en el control de los síntomas leves o moderados del síndrome de abstinencia alcohólica y disminuyen el riesgo de crisis comiciales. Con respecto a la gabapentina²⁸, se dispone de datos limitados en este contexto. Por otro lado, no existe experiencia que avale el uso de ninguno de ellos en pacientes con *delirium tremens*.

En general, no se recomienda el empleo de ningún fármaco anticomicial concreto como primera elección en el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica²⁶.

Otros fármacos

Durante el desarrollo de la abstinencia alcohólica se produce un aumento de la actividad simpática y un aumento de los niveles plasmáticos de noradrenalina. En este contexto, fármacos como los betabloqueantes y la clonidina (α -2 agonista adrenérgico con acción central) han demostrado ser eficaces en los síntomas leves-moderados de abstinencia. Sin embargo, no previenen la inci-

dencia de crisis comiciales ni la evolución a *delirium tremens*. Por lo tanto, no está recomendado usarlos en monoterapia, aunque su empleo como adyuvantes de las benzodiazepinas pudiera resultar razonable en pacientes con hiperactividad autonómica intensa^{15,18}.

El baclofeno, agonistas de los receptores GABA, puede reducir los síntomas de la abstinencia alcohólica no complicada y no comporta riesgo de adicción. Sin embargo, los ensayos clínicos que sustentan esta indicación tan solo han incluido un número limitado de enfermos²⁹.

El oxibato de sodio es la formulación líquida de la sal sódica del ácido gamma-hidroxi-bútrico, un ácido graso de cadena corta que se produce de forma natural en el cerebro y es a la vez precursor y metabolito de degradación del GABA. Presenta un perfil de seguridad complicado, siendo sus principales problemas la depresión respiratoria que puede producir y su potencial adictivo. En la abstinencia alcohólica se ha mostrado igual de efectivo que las benzodiazepinas y el clometiazol en el control de los síntomas, tanto en las formas leves como en las graves³⁰. No existen datos sobre su eficacia en la prevención de crisis comiciales.

Tiamina y magnesio

Es frecuente el déficit de tiamina en enfermos con dependencia alcohólica y se recomienda su administración sistémica en todos los casos para prevenir el desarrollo de encefalopatía de Wernicke-Korsakoff^{15,18,31}. Sin embargo, no se ha demostrado que la tiamina tenga ningún efecto beneficioso sobre los síntomas de la abstinencia alcohólica o que disminuya la incidencia de crisis comiciales o de *delirium tremens*.

Los niveles plasmáticos de magnesio están descendidos con frecuencia en pacientes con abstinencia alcohólica. Aunque inicialmente se había sugerido que su administración profiláctica podría disminuir la actividad neuromuscular en estos enfermos, no se ha demostrado que esta medida tenga ningún efecto en el control de los síntomas o sobre la aparición de crisis comiciales³². Se recomienda su empleo únicamente en aquellos casos en los que se compruebe un déficit.

Tratamiento en situaciones especiales

Los ancianos son un grupo de población especialmente frágil. Pueden presentar abstinencia alcohólica con un mayor grado de gravedad y una mayor tendencia a la aparición de complicaciones³³. Dado que los pacientes mayores de 65 años son habitualmente excluidos de los ensayos clínicos, no se disponen de datos referentes a la eficacia de los distintos grupos farmacológicos potencialmente útiles en el tratamiento o prevención del síndrome de abstinencia alcohólica en este grupo de edad. Las recomendaciones, basadas en las escasas evidencias disponibles aconsejan, en atención a sus propiedades farmacocinéticas y para limitar el riesgo de sobredosificación, el empleo de benzodiazepinas de vida media corta, con monitorización estrecha e individualización de la dosis, así como el de esquemas de tratamiento basados en síntomas³³⁻³⁵. Por otro lado, se aconseja restringir el uso de betabloqueantes a los pacientes con enfermedad coronaria grave que no se controle con benzodiazepinas³³. El resto de las recomendaciones terapéuticas son similares a las que rigen para enfermos más jóvenes.

Las benzodiazepinas se metabolizan en el hígado, donde sufren una oxidación y posteriormente una glucoronidación, o para algunos compuestos simplemente una glucoronidación. La insuficiencia hepática afecta principalmente al metabolismo de las benzodiazepinas en cuanto a la fase oxidativa. Las benzodiazepinas que no precisan

oxidación (lorazepam, oxazepam), presentan un perfil farmacocinético menos alterado que las que realizan las dos fases (diazepam), por lo que el empleo de aquellas conlleva un menor riesgo de sobredosificación por acumulación en pacientes con hepatopatía avanzada. No obstante, debemos tener en cuenta que esta recomendación no proviene de datos de ensayos clínicos diseñados para analizar este efecto³⁵.

Tratamiento farmacológico del *delirium tremens*

Las benzodiazepinas son los fármacos sobre los que hay más evidencias y resultan de elección en el tratamiento del *delirium tremens*. Sin embargo, existen pocos estudios que hayan valorado las ventajas de un tipo de benzodiazepina sobre otro o respecto a los diferentes esquemas de tratamiento aplicables en estos enfermos. Las recomendaciones favorecen el empleo de benzodiazepinas de vida media larga, como el diazepam, por vía parenteral y, según un esquema de tratamiento basado en la administración de dosis de carga, con dosis adicionales en función de los síntomas^{18,25}. Aunque se ha propuesto la administración de benzodiazepinas de vida media corta en perfusión intravenosa en sustitución del tratamiento clásico en bolos, no existe evidencia de que esta pauta sea superior en términos de efectividad clínica, ni de coste. Por otra parte, su empleo aumenta el riesgo de precisar ventilación mecánica por depresión respiratoria y prolonga la estancia hospitalaria³⁶.

Algunos enfermos con *delirium tremens* presentan un cuadro clínico refractario al tratamiento con dosis altas de benzodiazepinas. En estos casos, y siempre en Unidades de Cuidados Intensivos, se han descrito resultados favorables en el control de los síntomas con otros fármacos. Éstos proceden de series retrospectivas de casos, e incluyen a fármacos como tales como el propofol, la dexmetomidina o el fenobarbital, ya sea en monoterapia o como adyuvante al tratamiento con benzodiazepinas^{25,37}.

Áreas de incertidumbre

Aún no están completamente definidos los motivos de la gran variabilidad interindividual observada entre distintos enfermos con trastorno por consumo de alcohol en lo referente tanto a la incidencia de abstinencia alcohólica como a las características y gravedad de sus síntomas. La ausencia de marcadores clínicos o analíticos y la probable existencia de diferentes genéticas, dificultan su esclarecimiento. En un futuro sería conveniente valorar la validez

Tabla 1

Esquema de tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica basado en la revisión de la literatura efectuada

1. No se aconseja el empleo de alcohol etílico en ninguna formulación.
2. El tratamiento farmacológico se debe basar en la administración de benzodiazepinas.
3. Se aconseja el empleo de benzodiazepinas de vida media larga.
4. Se aconseja el empleo de la escala CIWA-Ar para la valoración de la gravedad de los síntomas de abstinencia.
5. Se recomienda el empleo del programa de tratamiento basado en los síntomas o en su defecto el programa con dosis de carga. Cuando no sea posible usar la escala CIWA-Ar, se aconseja el programa de tratamiento fijo con dosis adicionales en función del grado de agitación.
6. En caso de convulsiones, si éstas están en relación con la abstinencia y se presentan en número menor de 3, no se modificará la pauta de tratamiento anteriormente descrita, pudiendo emplear diazepam 10 mg I.V. para su control. Considerar el tratamiento con fenitoína o valproato en casos de estatus epiléptico o epilepsia no relacionada con el alcoholismo.
7. Se considerará el tratamiento profiláctico del síndrome de abstinencia alcohólica tras una interrupción brusca del consumo de alcohol en enfermos con antecedentes de convulsiones relacionadas con episodios de abstinencia o *delirium tremens*. En estos casos se aconseja el empleo de un programa de dosis fija.
8. En pacientes con hepatopatía significativa, se aconseja el programa de tratamiento según síntomas.
9. En pacientes mayores de 65 años, se recomienda el programa de tratamiento según los síntomas. En casos de antecedentes de convulsiones o síndrome de abstinencia alcohólica grave, considerar el programa de dosis fija con una benzodiazepina de vida media larga con monitorización estrecha.
10. Se puede considerar el uso de neurolépticos en casos de alucinaciones graves, como adyuvante al tratamiento con benzodiazepinas y en ausencia de crisis epilépticas, nunca en monoterapia.
11. Usar betabloqueantes solo en casos de hiperactividad simpática importante, especialmente en pacientes con enfermedad coronaria, como adyuvante al tratamiento con benzodiazepinas.
12. Se aconseja la administración de tiamina a todos los pacientes y magnesio únicamente a aquellos en los que se compruebe su déficit.
13. En caso de *delirium tremens*, se propone el empleo de un programa con dosis de carga.

y reproducibilidad de herramientas tales como la escala Prediction of Alcohol Withdrawal Severity Scale, que reúne varios de los factores de riesgo conocidos de abstinencia complicada, así como su utilidad para definir qué enfermos se pueden beneficiar de tratamiento profiláctico.

CONCLUSIÓN

En la tabla 1 se resume un esquema de tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica basado en la revisión de la literatura efectuada.

El síndrome de abstinencia alcohólica durante los ingresos hospitalarios es un problema con una alta prevalencia y, sin embargo, la tasa de detección por parte de los profesionales sanitarios es deficiente. Es importante tomar conciencia en el ámbito hospitalario de la problemática y optimizar la detección precoz de estos pacientes. Las benzodiazepinas son los fármacos de elección el tratamiento de estos pacientes.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Global status report on alcohol and health, 2014. World Health Organization; 2014.
2. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Secretaría de Estado de Servicios Sociales e Igualdad. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Encuesta sobre alcohol y drogas en población general en España. Edades 2011-2012. [consultado 12 Ene 2015] Disponible en: <http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/observa/pdf/EDADES2011.pdf>.
3. Roche AM, Freeman T, Skinner N. From data to evidence, to action: findings from a systematic review of hospital screening studies for high-risk alcohol consumption. *Drug Alcohol Depend.* 2006;83:1-14.
4. Rosón B, Monte R, Gamallo R, Puerta R, Zapatero A, Fernández-Solá J, et al., for the ASMI Study Group. Prevalence and routine assessment of unhealthy alcohol use in hospitalized patients. *Eur J Intern Med.* 2010; 21:458-64.
5. Ferguson JA, Suelzer CJ, Eckert GJ. Risk factors for delirium tremens development. *J Gen Intern Med.* 1996;11:410-4.
6. Schuckit MA, Tipp YE, Reich T, Hesselbrock VM, Bucholz KK. The histories of withdrawal convulsions and delirium tremens in 1648 alcohol dependent subjects. *Addiction.* 1995;90:1335-47.
7. Wetterling T, Kanitz RD, Veltrup C, Driessen M. Clinical predictors of alcohol withdrawal delirium. *Alcohol Clin Exp Res.* 1994;18:1100-2.
8. McPherson A, Benson G, Forrest EH. Appraisal of the Glasgow assessment and management of alcohol guideline: a comprehensive alcohol management protocol for use in general hospitals. *QJM.* 2012;105:649-56.
9. Monte R, Rabuñal R, Casariego E, Bal M, Pértega S. Risk factors for delirium tremens in patients with alcohol withdrawal syndrome in a hospital setting. *Eur J Intern Med.* 2009;20:690-4.
10. Eyer F, Schuster T, Felgenhauer N, Pfab R, Strubel T, Saugel B, et al. Risk assessment of moderate to severe alcohol withdrawal-predictors for seizures and delirium tremens in the course of withdrawal. *Alcohol Alcohol.* 2011;46:427-33.
11. Babor TF, Higgins-Biddle JC, Saunders JB, Monteiro MG. AUDIT: The alcohol use disorders identification test; Guidelines for use in primary care. Department of mental health and substance dependence. 2. nd ed Geneva. Switzerland: World Health Organization; 2001.
12. Hodgson R, Alwyn T, John B, Thom B, Smith A. The FAST alcohol screening test. *Alcohol Alcohol.* 2002;37:61-6.
13. Maldonado JR, Sher Y, Ashouri JF, Hills-Evans K, Swendsen H, Lolak S, et al. The Prediction of Alcohol Withdrawal Severity Scale (PAWSS): systematic literature review and pilot study of a new scale for the prediction of complicated alcohol withdrawal syndrome. *Alcohol.* 2014;48:375-90.
14. Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, Naranjo CA, Sellers EM. Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *Br J Addict.* 1989;84:1353-7.
15. Mayo-Smith MF. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal. *JAMA.* 1997;278:144-51.
16. Spies CD, Otter HE, Hüske B, Sinha P, Neumann T, Rettig J, et al. Alcohol withdrawal severity is decreased by symptom-orientated adjusted bolus therapy in the ICU. *Intensive Care Med.* 2003;29:2230-8.
17. Weaver MF, Hoffman HJ, Johnson RE, Mauck K. Alcohol withdrawal pharmacotherapy for inpatients with medical comorbidity. *J Addict Dis.* 2006;25:17-24.
18. Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, Gorelick DA, Guillaume JL, Hill A, et al., for the Working Group on the Management of Alcohol Withdrawal Delirium, Practice Guidelines Committee, American Society of Addiction Medicine. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Arch Intern Med.* 2004;164:1405-12.
19. Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 3:CD005063.
20. Muzyk AJ, Leung JG, Nelson S, Embury ER, Jones SR. The role of diazepam loading for the treatment of alcohol withdrawal syndrome in hospitalized patients. *Am J Addict.* 2013;22:113-8.
21. Daeppen JB, Gache P, Landry U, Sekera E, Schweizer V, Gloor S, et al. Symptom-triggered vs fixed-schedule doses of benzodiazepine for alcohol withdrawal: a randomized treatment trial. *Arch Intern Med.* 2002;162:1117-21.
22. Morgan MY. The management of alcohol withdrawal using chlormethiazole. *Alcohol Alcohol.* 1995;30:771-4.
23. Bonnet U, Lensing M, Specka M, Scherbaum N. Comparison of two oral symptom-triggered pharmacological inpatient treatments of acute alcohol withdrawal: clomethiazole vs clonazepam. *Alcohol Alcohol.* 2011;46:68-73.
24. Spies CD, Dubisz N, Neumann T, Blum S, Müller C, Rommelspacher H, et al. Therapy of alcohol withdrawal syndrome in intensive care unit patients following trauma: results of a prospective, randomized trial. *Crit Care Med.* 1996;24:414-22.
25. Ungur LA, Neuner B, John S, Wernecke K, Spies C. Prevention and therapy of alcohol withdrawal on intensive care units: systematic review of controlled trials. *Alcohol Clin Exp Res.* 2013;37:675-86.
26. Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M. Anticonvulsants for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 3:CD005064.
27. Reoux JP, Saxon AJ, Malte CA, Baer JS, Sloan KL. Divalproex sodium in alcohol withdrawal: a randomized double-blind placebo controlled clinical trial. *Alcohol Clin Exp Res.* 2001;25:1324-9.
28. Voris J, Smith NL, Rao SM, Thorne DL, Flowers QJ. Gabapentin for the treatment of ethanol withdrawal. *Subst Abus.* 2003;24:1129-32.
29. Liu J, Wang LN. Baclofen for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 2:CD008502.
30. Keating GM. Sodium oxybate: a review of its use in alcohol withdrawal syndrome and in the maintenance of abstinence in alcohol dependence. *Clin Drug Investig.* 2014;34:63-80.
31. Galvin R, Brathen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA, EFNS. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol.* 2010;17:1408-18.
32. Sarai M, Tejani AM, Chan AH, Kuo IF, Li J. Magnesium for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 6:CD008358.
33. Kraemer KL, Conigliaro J, Saitz R. Managing alcohol withdrawal in the elderly. *Drugs Aging.* 1999;14:409-25.
34. Taheri A, Dahri K, Chan P, Shaw M, Aulakh A, Tashakkor A. Evaluation of a symptom-triggered protocol approach to the management of alcohol withdrawal syndrome in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62:1551-5.
35. Peppers MP. Benzodiazepines for alcohol withdrawal in the elderly and in patients with liver disease. *Pharmacotherapy.* 1996;16:49-58.
36. De Carolis DD, Rice KL, Ho L, Willenbring ML, Cassaro S. Symptom-driven lorazepam protocol for treatment of severe alcohol withdrawal delirium in the intensive care unit. *Pharmacotherapy.* 2007;27:510-8.
37. Frazee EN, Personett HA, Leung JG, Nelson S, Dierkhising RA, Bauer PR. Influence of dexmedetomidine therapy on the management of severe alcohol withdrawal syndrome in critically ill patients. *J Crit Care.* 2014;29:298-302.

Artículo Especial

Compounding pharmacies: necesidad de regulación ante amenazas a la salud pública

Rev. O.F.I.L. 2015, 25;4:243-248

Fecha de recepción: 09/01/2015 - Fecha de aceptación: 16/03/2015

GARRO RODRÍGUEZ A¹, ESCUTIA GUTIÉRREZ R²

1 Regente Farmacéutica en Preparaciones Magistrales Farmacéuticas PREMAFARMA. San José (Costa Rica)

2 Jefe del Depto. de Vinculación. Instituto Jalisciense de Salud Mental. Secretaria de Salud Jalisco (México)

Lectora Dra. Ana Violeta Ovares de la Peña. Regente Farmacéutica en Preparaciones Magistrales Farmacéuticas PREMAFARMA

RESUMEN

Objetivo: Exponer el panorama actual en cuanto a la necesidad de regulación de las "compounding pharmacies" o farmacias de preparaciones dado las pérdidas humanas que ha ocasionado el incumplimiento de las medidas de asepsia requeridas, específicamente en las farmacias hospitalarias de los Estados Unidos de Norteamérica.

Método: Se realizó un análisis descriptivo sobre los artículos –"Safety, sanitary problems prompt many drug recalls" publicado en el periódico USA Today; "Texas compounding pharmacy recalls drugs after 15 infections" anunciado por CBS News y "Texas compounding pharmacy recalls all sterile product" divulgado en Medscape Medical News– y se contrastó a la luz de la normativa vigente en la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de Estados Unidos de Norteamérica. Por otra parte, se aplicó un análisis comparativo-deductivo en cuanto a la regulación existente para el caso de Costa Rica. Producto de lo anterior se obtuvo una serie de conclusiones que se aportan a fin de contribuir con la discusión de este tema de actualidad.

Resultados: Las "compounding pharmacies" han emitido más de 50 retiros de fármacos del mercado en los últimos dos años –dos tercios de estos retiros involucraban medicamentos estériles–, en donde en una muestra de la mitad de los casos se encontró que el 20% pertenecía a la clasificación de "peligroso o producto defectuoso". Además, desde 2012 la FDA ha realizado 148 inspecciones y sus eva-

luadores han reportado condiciones inaceptables de seguridad en 9 de cada 10 establecimientos. Finalmente, en el último año la FDA ha emitido 28 notificaciones de advertencia más que en los últimos cinco años combinados.

Conclusiones: La FDA debe ir más allá y atender la problemática existente ocasionada por la brecha regulatoria de las "compounding pharmacies"; tomando para ello las acciones correctivas necesarias que permitan establecer regulaciones de carácter obligatorio que coadyuven a proteger más puntualmente la salud de los pacientes que requieren sus servicios. Es necesario que la FDA asuma un rol de carácter más preventivo, y no que su supervisión y regulación se limite a responder a eventos que tienen serias repercusiones en la salud de pública. En los Estados Unidos de Norteamérica la norma de preparaciones magistrales establece que éstas deben prepararse para un paciente en particular de acuerdo a lo indicado por el médico prescriptor, al igual que en Costa Rica. Sin embargo, algunas farmacias magistrales de ese país iniciaron la preparación de lotes de medicamentos para la venta al público, irrespetando la regulación establecida. En Costa Rica, existe una escasa regulación de dicha actividad, por lo que resulta imperativo que el Ministerio de Salud tome acciones que permitan garantizar la seguridad de las preparaciones magistrales-especialmente estériles e incluyendo todos los establecimientos que las preparen tanto privados como hospitalarios, y así proteger la salud pública.

Palabras clave: *Compounding pharmacies*, preparaciones magistrales, salud pública, medicamentos estériles, asepsia.

Correspondencia:

Angélica Garro Rodríguez

Regente Farmacéutica en Preparaciones Magistrales Farmacéuticas PREMAFARMA

San José (Costa Rica 10803)

Correo electrónico: angelicagarro@hotmail.com

Compounding pharmacies: need to control due to threats to public health

SUMMARY

Aims: The present study aspired to expose the current situation regarding the need of regulation of compounding pharmacies due to the human losses that non-aseptic practices have occasioned, specifically in hospital pharmacies in the United States of America.

Method: In this descriptive analysis, it was necessary to study the following main articles –“Safety, sanitary problems prompt many drug recalls” published in USA Today; “Texas compounding pharmacy recalls drugs after 15 infections” available in CBS News and “Texas compounding pharmacy recalls all sterile product” announced in Medscape Medical News– and contrasted with current legislation in The United States Federal Food, Drug, and Cosmetic Act.

Besides, a comparative-deductive analysis was applied regarding the regulation of this activity in Costa Rica; from which conclusions were provided in order to contribute to the argument of this topic of particular interest.

Results: Compounding pharmacies have issued more than 50 drug recalls in the past two years and in a sampling of half the cases it was found that 20% involved the most serious recall classification “dangerous or defective product”. In addition, since 2012, the FDA has conducted 148 inspections and evaluators have reported unacceptable security conditions in 9 out of 10 facilities. Finally, in the last year, the FDA has issued 28 warning letters more than in the last five years combined.

Conclusions: The FDA must go further and address the existing problems caused by the regulatory gap of “compounding pharmacies”; applying all the necessary enforcement actions to establish mandatory regulations to protect public health. The FDA must assume a more preventive role, rather than its supervision and regulation is limited as a response to events that have serious implications for public health. According to present laws in the United States, compounded preparations are made for a particular patient as indicated by the prescribing physician, as well as in Costa Rica. However, certain compounding pharmacies prepared batches for sale to the public or health care centers, disrespecting current regulations. In Costa Rica, there is scarce regulation of this activity, so it’s imperative that the Ministry of Health take actions to ensure the safety of compounded preparations, especially sterile- and protect public health.

Key Words: Compounding pharmacies, compounded preparations, public health, sterile drugs, aseptic.

INTRODUCCIÓN

Desde tiempos antiguos, las formulaciones magistrales han formado parte esencial del quehacer farmacéutico. Con una prescripción médica de por medio, los tradicionales boticarios dominaban este arte de crear con sus manos la solución ante una necesidad posológica individual¹.

En Estados Unidos de Norteamérica, las llamadas “*compounding pharmacies*” han sido objeto de continua polémica debido a recientes hallazgos de contaminaciones exógenas en medicamentos supuestamente estériles que han afectado gravemente la salud de cientos de estadounidenses.

Según la Asociación Americana de Farmacéuticos (APhA) el acto de “*compounding*” se refiere a la creación de una preparación farmacéutica por parte de un farmacéutico autorizado –de acuerdo a especificaciones en una receta médica– para satisfacer las necesidades únicas de un paciente en particular, cuando los medicamentos disponibles en el mercado no cumplen con esas necesidades. Por ejemplo, en caso de que un paciente sea alérgico a cierto componente no esencial que pueda ser excluido de la formulación, ajustar dosis o cambiar la forma farmacéutica en caso que el paciente no sea capaz de tomar el medicamento disponible comercialmente².

Sin embargo, estas preparaciones conllevan una gran responsabilidad, en donde resulta indispensable seguir estrictos protocolos de asepsia en su preparación y conservación.

De acuerdo con la “International Academy of Compounding Pharmacist”, entre un 1% y un 3% de todas

las prescripciones de los Estados Unidos de Norteamérica son “preparadas o combinadas”.

Es importante agregar que estas “*compounding pharmacies*” no solo combinan o preparan medicamentos para pacientes específicos, sino también lotes de fármacos que venden a hospitales y centros de salud. Además, se encuentran reguladas en teoría por sus correspondientes Boards of Pharmacies según el estado en el que se ubiquen, lo que sería equivalente a un Colegio Profesional en Costa Rica. Fue necesario que la FDA interviniera estos establecimientos ante las muertes y pacientes afectados dada la inacción de los Boards of Pharmacies; así como el incumplimiento de las normas establecidas por parte de los profesionales.

En septiembre del año 2012, salió a la luz pública que un brote de meningitis fúngica había afectado a 750 pacientes en 20 diferentes estados, dejando un saldo de 63 muertes. Esto fue vinculado al uso de esteroides contaminados –más de 17.600 dosis de acetato de metilprednisolona– la cual fue aplicada en inyecciones epidurales lumbares o periarticulares. Estos lotes contaminados provenían de la farmacia magistral llamada: “The New England Compounding Center” en Framingham, Massachussets, en donde inspectores de la FDA (Food and Drug Administration) hallaron moho y contaminación fúngica en los viales del medicamento y en áreas utilizadas para preparar fármacos estériles^{3,4}.

Más tarde en el año 2013, otra farmacia magistral denominada: “Abrams Royal Compounding Pharmacy” ubicada en Dallas, Texas, anunció que retiraba del mercado todos sus productos debido a una falta de garantía en su

esterilidad. Los productos involucrados incluían medicamentos inyectables –vía intravenosa–, gotas y ungüentos oftálmicos, implantes “pellets”, aerosoles nasales y soluciones para inhalación que se distribuyeron entre el 17 de junio 2013 y el 17 de diciembre de 2013. La FDA informó que un paciente que recibió una solución intravenosa preparada por Abrams fue ingresado en el Hospital de California, en donde sus hemocultivos resultaron positivos para la bacteria gram-negativa *Stenotrophomonas maltophilia*⁵.

En este caso resulta curioso que las autoridades se limitaron a efectuar únicamente un hemocultivo y no realizaron las pruebas oficiales para determinar la esterilidad del sitio de preparación, para lo cual se utilizan dos medios de cultivo específicos: soja caseína y Sabouraud dextrosa.

Ese mismo año, la farmacia magistral llamada “Specialty Compounding” ubicada en Texas, anunció que retiraba del mercado todos los lotes de medicamentos estériles que se distribuyeron a partir del 9 de mayo del 2013. La FDA indicó que había recibido información en relación con 15 pacientes en dos hospitales texanos que habían desarrollado infecciones sanguíneas provocadas por la bacteria *Rhodococcus equi* –luego de haber recibido una solución de gluconato de calcio vía intravenosa– suministrada por Specialty Compounding⁶.

En marzo, justo antes de este retiro voluntario, investigadores de la FDA visitaron estas instalaciones y determinaron que existían prácticas cuestionables y falta de algunos procedimientos para determinar la esterilidad de las drogas.

Asimismo se detectaron una serie de malas prácticas, por ejemplo un farmacéutico que no cambió sus guantes mientras buscaba objetos –apoyando sus manos y rodillas en el piso– en el área de preparación de medicamentos. También técnicos que limpiaban sus rostros y no se cambiaron los guantes mientras preparaban fármacos estériles.

OBJETIVO

Exponer el panorama actual en cuanto a la necesidad de regulación de las “*compounding pharmacies*” o farmacias de preparaciones dado las pérdidas humanas que ha ocasionado el incumplimiento de las medidas de asepsia requeridas, específicamente en las farmacias hospitalarias de los Estados Unidos de Norteamérica.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio descriptivo sobre los artículos –“*Safety, sanitary problems prompt many drug recalls*” publicado en el periódico USA Today; “*Texas compounding pharmacy recalls drugs after 15 infections*” transmitido por CBS News y “*Texas compounding pharmacy recalls all sterile product*” divulgado en Medscape Medical News– y se contrastó a la luz de la normativa vigente en la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de los Estados Unidos de Norteamérica. Por otra parte, se aplicó un análisis comparativo-deductivo en cuanto a la regulación de esta actividad en Costa Rica. Producto de lo anterior se obtuvo una serie de conclusiones que se aportan a fin de contribuir con la discusión de este tema de actualidad.

RESULTADOS

Según el artículo “*Safety, sanitary problems prompt many drug recalls*”, después del brote de meningitis fúngica

ocurrido en el año 2012, la FDA lanzó una ofensiva regulatoria que ha generado una oleada sin precedentes de retiro de medicamentos por parte de las farmacias magistrales.

Los siguientes datos fueron obtenidos del artículo mencionado anteriormente:

- A la fecha las farmacias magistrales han emitido más de 50 retiros de fármacos del mercado en los últimos dos años, en donde en una muestra de la mitad de los casos se encontró que el 20% pertenecía a la clasificación de “peligroso o producto defectuoso que podrían causar serios daños en la salud o incluso muerte”.

- Dos tercios de estos retiros involucraban medicamentos estériles.

- Desde 2002 hasta octubre del 2012, la FDA realizó 197 inspecciones a farmacias magistrales y documentó condiciones indeseables en un tercio de ellas.

- En los siguientes dos años, la agencia ha realizado 148 inspecciones y sus evaluadores han reportado condiciones inaceptables de seguridad en 9 de cada 10 establecimientos.

- Si las violaciones son serias, la FDA emite cartas de advertencia que amenazan con la toma de acciones correctivas. En el último año, la FDA ha emitido 28 de ellas más que en los últimos cinco años combinados⁷.

En la figura 1 se muestra claramente como luego del brote de meningitis en 2012, la FDA redobló esfuerzos para supervisar más estrictamente las instalaciones que fabrican medicamentos “combinados”.

Desde octubre de 2012 hasta septiembre del presente año, (Figura 2) la FDA ha realizado cerca de 150 inspecciones en farmacias magistrales en donde en el 90% de éstas los inspectores han encontrado condiciones “objektivas” de sanidad y seguridad que requerían de medidas correctivas.

Llama la atención que a pesar de los reiterados hallazgos de la FDA se ha limitado a reportarlos y no han tomado medidas concretas de carácter obligatorio que permitan regular más adecuadamente las farmacias magistrales.

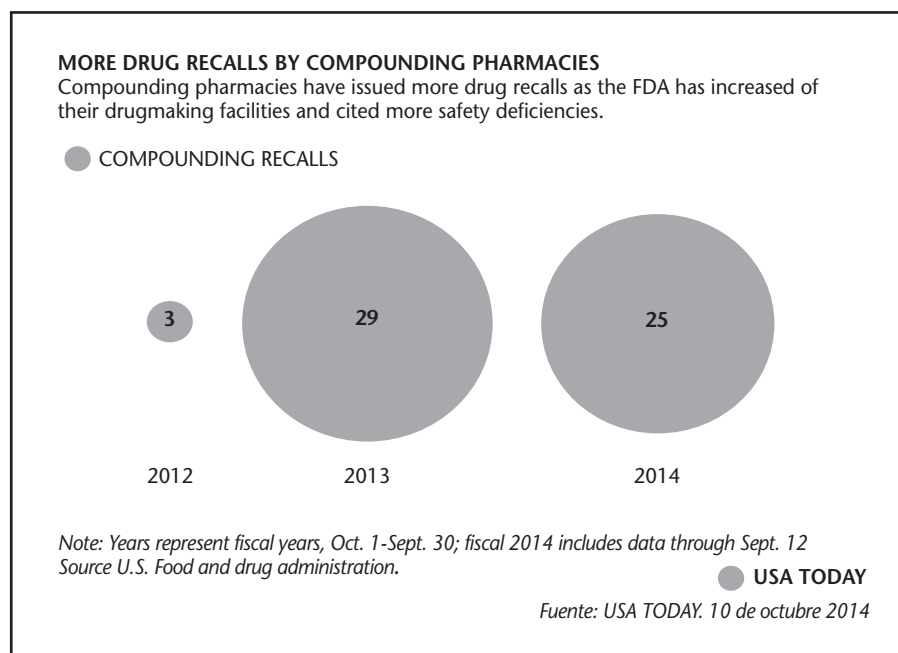
DISCUSIÓN

En noviembre del 2013, el presidente de los Estados Unidos Barack Obama, firmó la Ley de Seguridad y Calidad de Medicamentos (Drug Quality and Security Act) la cual –en su Título 1– elimina ciertas disposiciones de la sección 503A de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (FDCA) que en el año 2002 resultaron ser inconstitucionales según la Corte Suprema de los Estados Unidos.

Esta sección (503A) describe las condiciones en las que determinados medicamentos “combinados” pueden estar exentos de tres requerimientos de la FDCA: 1) Cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura; 2) Etiquetado con instrucciones de uso; y 3) Aprobación de la FDA antes de su comercialización⁸.

Además, esta nueva ley crea una nueva sección en la FDCA –la 503 B– en donde un “*compounder*” puede convertirse en una “*outsourcing facility*”. Ésta se define como una instalación en una ubicación geográfica o dirección determinada que se dedica a la combinación o preparación de medicamentos estériles; ha elegido registrarse como una “*outsourcing facility*” y cumple con todos los requisitos de la sección 503 B⁹.

Figura 1



Esta nueva clasificación de establecimientos puede calificar para las exenciones mencionadas anteriormente en los puntos 2 y 3, pero no están exentos del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura.

Las "outsourcing facilities" deben cumplir con: 1) Buenas Prácticas de Manufactura; 2) Inspecciones por parte de la FDA; y 3) Presentar informes de efectos adversos y proveerle información a la FDA acerca de los productos que componen, incluyendo una lista de todos los productos compuestos en los últimos seis meses y el origen de los principios activos utilizados¹⁰.

En síntesis, si los "compounders" se registran ante la FDA como "outsourcing facilities"; estos pueden fabricar medicamentos para hospitales y centros de salud –que estén sujetos a Buenas Prácticas de Manufactura y supervisión federal– medida que contribuiría a salvaguardar la salud de los pacientes y garantizarles medicamentos seguros y de calidad.

De lo contrario, es decir si un "compounder" decide no registrarse ante la FDA, aún puede calificar para las exenciones de la sección 503 A; de lo contrario estará sujeto a todos los requerimientos de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos que deben cumplir los fabricantes convencionales de medicamentos.

La posición de los "compounders" es que estos cambios regulatorios han provocado que la FDA aplique normas mucho más estrictas, las cuales según su criterio, son injustas e innecesarias; poniendo en peligro una industria que provee a miles de pacientes de fármacos que en razón de sus particularidades no es posible acceder a través de los fabricantes comerciales. Además, alegan que algunas farmacias magistrales se han visto obligadas a recortar servicios debido a que no pueden cumplir con protocolos y estándares más rigurosos destinados a la producción de fármacos a gran escala.

Por otra parte, el escenario en Costa Rica es distinto por cuanto si bien es cierto existen establecimientos que preparan formulaciones magistrales contra receta del mé-

dico prescriptor, no existe venta de lotes de medicamentos al público.

Destaca el caso de PRE-MAFARMA; única farmacia en el país dedicada exclusivamente a las preparaciones magistrales quienes cuentan con licencia PCCA (Pharmaceutical Compounding Centers of America) lo cual garantiza el acatamiento estricto de los lineamientos establecidos en la Farmacopea Estadounidense –USP <797>– la cual hace referencia específicamente a los lineamientos, procedimientos y requisitos para la preparación de medicamentos estériles¹¹.

No obstante, actualmente en Costa Rica existe un vacío regulatorio en la legislación en cuanto a la

implementación de esta actividad. Si bien el Ministerio de Salud de Costa Rica es la entidad que regula que los establecimientos dedicados a la manufactura de medicamentos cumplan con Buenas Prácticas de Manufactura, las preparaciones magistrales no califican en esta categoría, por preparar medicamentos hechos a la medida de cada paciente según el criterio del prescriptor a cargo del tratamiento; por lo que no se fabrican ni manufacturan medicamentos.

De acuerdo con el Manual de Normas para la Habilitación de Farmacias del Ministerio de Salud, únicamente existen dos incisos que se refieren concretamente a las preparaciones magistrales, las cuales son sumamente básicas: "4.2.2.15 Cubículo aislado y separado para la formulación y preparación de magistrales, cuando sea pertinente" y "4.3.8 Debe contar con el equipo y los instrumentos necesarios de acuerdo a la complejidad de las preparaciones magistrales que se realicen según ANEXO B."

El ANEXO B, al que nos refiere el inciso 4.3.8, indica que el equipo mínimo necesario para preparaciones en farmacias son: "Espátula, mortero, pistilo, probeta, goteros, balanza y pesas granataria, beaker."

De lo anterior resulta evidente que existe una insuficiente regulación de los establecimientos que preparan formulaciones magistrales, la cual se limita a aspectos sumamente básicos y poco rigurosos; dejando de lado elementos de vital importancia como lo son las medidas de asepsia, condiciones de esterilidad y controles de calidad tanto del proceso de preparación como del producto final, entre otros.

CONCLUSIONES

- Con base en la legislación vigente en los Estados Unidos de Norteamérica, los medicamentos "combinados" a la fecha no requieren ser aprobados previamente por la FDA y consecuentemente no existe un protocolo establecido para fiscalizar las preparaciones realizadas y

la seguridad del producto final. Asimismo, tampoco se corrobora la calidad del proceso de preparación antes de que los medicamentos se comercialicen.

- Según la APHA se entiende por “*compounding*” al acto de elaborar una preparación farmacéutica de acuerdo a especificaciones de una receta médica. A pesar de ello muchas veces en la práctica las farmacias magistrales manufacturan medicamentos. De manera que al elaborar lotes y venderlos a centros de salud, hacen funciones propias de un fabricante por lo que obligatoriamente deben cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura.

- Existe un vacío en la regulación de las farmacias magistrales debido a que no son farmacias tradicionales –supervisadas por el Estado–, ni tampoco fabricantes de medicamentos convencionales –supervisados por la FDA–; a pesar de que manufacturan medicamentos por volumen.

- La FDA debe ir más allá y atender la problemática existente ocasionada por la brecha regulatoria de las “*compounding pharmacies*”; tomando para ello las acciones correctivas necesarias que permitan establecer regulaciones de carácter obligatorio que coadyuven a proteger más puntualmente la salud de los pacientes que requieren sus servicios.

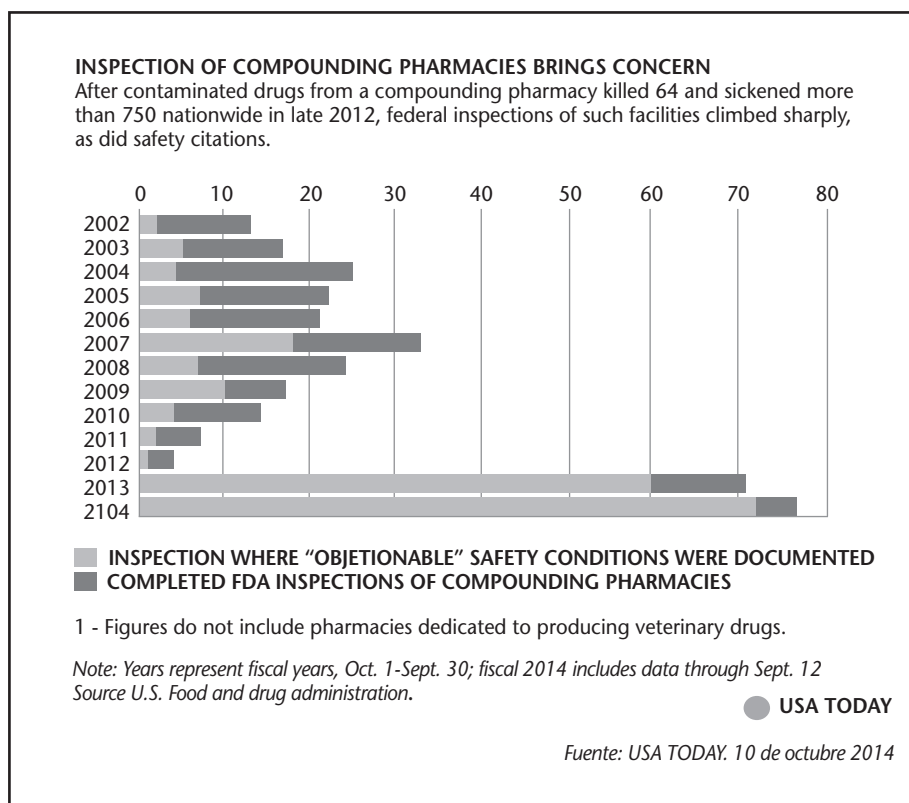
- Es necesario que la FDA asuma un rol de carácter más preventivo, y no que su supervisión y regulación se limite a responder a eventos que tienen serias repercusiones en la salud de pública.

- Si bien es cierto el Congreso Estadounidense creó una nueva clasificación de farmacias, llamada “*Outsourcing Facilities*”; al ser voluntario para las “*compounding pharmacies*” el optar por dicha clasificación, el someterse a sus disposiciones queda a su libre decisión, lo cual no contribuye con el propósito fundamental de salvaguardar la salud pública.

- En razón del notable incremento en los casos de negligencia en la manufactura de fármacos, específicamente por la inobservancia de las medidas de asepsia- por parte de las “*compounding pharmacies*”, resulta urgente que se regule en forma más rigurosa el funcionamiento de ese tipo de establecimientos, en donde predomine la salud de los pacientes sobre los costos de mantenimiento o intereses económicos.

- En los Estados Unidos de Norteamérica la norma de preparaciones magistrales establece que éstas deben prepararse para un paciente en particular de acuerdo a lo indicado por el médico prescriptor, al igual que en Costa

Figura 2



Rica. Sin embargo, ciertas farmacias magistrales de ese país iniciaron la preparación de lotes de medicamentos para la venta al público, irrespetando la regulación establecida. En Costa Rica, existe una escasa regulación de dicha actividad, por lo que resulta imperativo que el Ministerio de Salud tome acciones que permitan garantizar la seguridad de las preparaciones magistrales –especialmente estériles e incluyendo todos los establecimientos que las preparen tanto privados como hospitalarios– y así proteger la salud pública.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Castillo, A. Estudio de la Formulación Magistral en Oficina de Farmacia desde 1985 a 2000 y su Legislación Correspondiente. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2004. Disponible en: <http://biblioteca.ucm.es/tesis/far/ucm-t27966.pdf>. Consultado el 28 de octubre, 2014.
2. American Pharmacist Association. Disponible en: <http://www.pharmacist.com/frequently-asked-questions-about-pharmaceutical-compounding>. Consultado el 30 de octubre, 2014.
3. Jaslow R. Texas compounding pharmacy recalls drugs after 15 infections. CBS News. 12 de agosto, 2013. Disponible en: <http://www.cbsnews.com/news/texas-compounding-pharmacy-recalls-drugs-after-15-infections/>. Consultado el 30 de octubre, 2014.
4. Multistate outbreak of fungal meningitis and other infections. Food and Drug Administration. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/FungalMeningitis/default.htm>. Consultado el 6 de noviembre, 2014.

5. Brooks M. Texas compounding pharmacy recalls all sterile product. Medscape Medical News. 23 de diciembre, 2013. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/818265>. Consultado el 30 de octubre, 2014.
6. Nuestra América News. Anuncian retiro del mercado de productos de farmacia de Texas por riesgo de infección. 13 de agosto 2013. Disponible en: <http://www.nuestramericanews.com/consumidor-y-salud/anuncian-retiro-del-mercado-de-productos-de-farmacia-de-texas-por-riesgo-de-infeccion> . Consultado el 29 de octubre, 2014.
7. Eisler P, Schnaars C. Safety, sanitary problems prompt many drug recalls. USA Today. 10 de octubre, 2014. Disponible en: <http://www.usatoday.com/story/news/nation/2014/10/07/compounding-pharmacy-recalls-inspections-contamination/16472741/>. Consultado el 6 de noviembre, 2014.
8. Compounding Quality Act. Food and Drug Administration. Disponible en: <http://www.fda.gov/drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/PharmacyCompounding/>. Consultado el 5 de noviembre, 2014.
9. Compounding and the FDA: Questions and Answers. Food and Drug Administration. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/PharmacyCompounding/ucm339764.htm> Consultado el 5 de noviembre, 2014.
10. FDA Implementation of the Compounding Quality Act. Food and Drug Administration Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/PharmacyCompounding/ucm375804.htm>. Consultado el 5 de noviembre, 2014.
11. Entrevista: Dra Ana Violeta Ovares de la Peña. Regente Farmacéutica en Preparaciones Magistrales Farmacéuticas PREMAFARMA. 4 de diciembre, 2014.

Carta al Director

Valoración de la información que poseen padres de pacientes pediátricos internados en cuanto a la utilización de medicación en aerosol

Rev. O.F.I.L. 2015, 25;4:249-250

Fecha de recepción: 16/02/2015 - Fecha de aceptación: 21/07/2015

GRUNBAUM J¹, MILANO GIL A², RAPELIUS S³, SÁNCHEZ EV⁴

¹ Farmacéutica de Planta. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (CABA). Ciudad de Buenos Aires (Argentina)

² Farmacéutica Suplente de Guardia. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (CABA). Ciudad de Buenos Aires.

Farmacéutica de Planta del Hospital Aeronáutico Central CABA. Jefe de Trabajos Prácticos (JTP).

Cátedra de Farmacia Clínica FFyB (UBA) (Argentina)

³ Residente de Tercer Año de Farmacia. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (CABA). Ciudad de Buenos Aires (Argentina)

⁴ Residente de Segundo Año de Farmacia. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (CABA). Ciudad de Buenos Aires (Argentina)

Sr. Director:

La utilización de aerosolterapia es indicación en gran parte de las afecciones respiratorias. El éxito del tratamiento reside, entre otros factores de importancia, en que la técnica se lleve a cabo de manera correcta^{1,2}. Muchos aerosoles de dosis medidas, cartuchos o canisters, carecen de contadores de dosis. Presentan un remanente más allá del número de dosis que el laboratorio especifica, pero no hay seguridad de la cantidad de droga contenida en cada disparo. La manera correcta de saber cuando el aerosol se debe reemplazar por uno nuevo es contando las dosis utilizadas hasta llegar al número total informado en el envase³⁻⁷. La prueba casera que consiste en sumergir el canister en agua y ver su comportamiento: si flota estaría vacío y si se sumerge estaría lleno, no debería utilizarse ya que varios trabajos publicados explican que no resulta efectiva y por otro lado se corre el riesgo de obstruir la válvula^{3-5,7}. Es indispensable que la técnica de administración de aerosol sea explicada en detalle y se recomienda la verificación de la misma de manera frecuente^{2,8}, así como el recuento de dosis para saber el momento de recambio del cartucho. Así mismo, la higiene del espaciador o aerocámara debe hacerse regularmente para evitar contaminaciones y duración acortada del dispositivo, y siempre según la recomendación del fabricante.

Se quiso evaluar la información que poseen los padres de pacientes pediátricos, internados en el hospital, que utilizan aerosolterapia en cuanto a duración de la medi-

cación e higiene de las aerocámaras y verificación de técnica. Para ello se diseñó un cuestionario con 3 preguntas, se consultó con 4 profesionales (médicos y farmacéuticos) sobre la comprensibilidad del mismo. Se preguntó a los familiares de 68 pacientes internados en 4 salas de internación del hospital.

El período del estudio fue desde octubre de 2013 a mayo de 2014. Los pacientes se encontraban utilizando los aerosoles por lo menos por 48 horas anteriores a la encuesta, tomando los registros de entrega de los mismos a los que eran recientemente diagnosticados, o consultando a los padres si ya era medicación de uso previo a la internación.

1) ¿Algún profesional de la sala, médico o kinesiólogo, le pidió que le hiciera el aerosol delante de él/ella?

2) ¿Sabe Ud. cuando se le acaba el aerosol y tiene que pedir/comprar uno nuevo?

3) ¿Sabe cómo lavar la aerocámara?

De los 68 familiares consultados, 34 respondieron que nadie había solicitado que hicieran la técnica delante de él/ella y 2 no respondieron esa pregunta. De 67 familiares (1 no respondió esta pregunta) 19 respondieron que no saben cuándo se termina el aerosol presurizado, 14 que agita el dispositivo para saber si queda fármaco en su interior, 25 realiza la prueba de flotación y solo 9 respondieron que cuentan las dosis utilizadas. En cuanto al lavado de la aerocámara de los 68, 31 respondió que sabe, mientras que 37 desconoce cómo hacerlo.

Correspondencia:

Julia Grunbaum

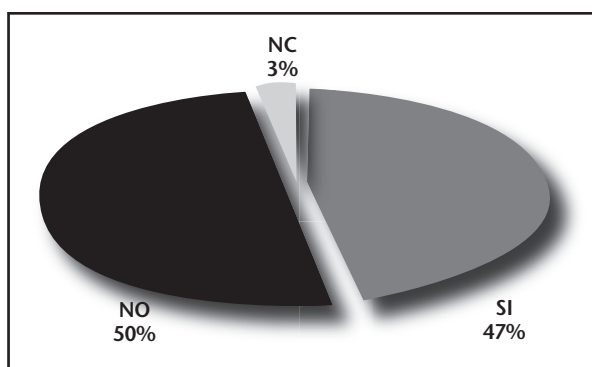
Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez

Gallo, 1330

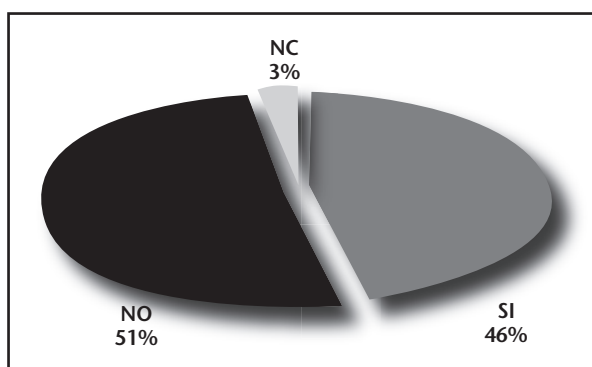
1425 Ciudad de Buenos Aires (Argentina)

Correo electrónico: juliagrunbaum@yahoo.com

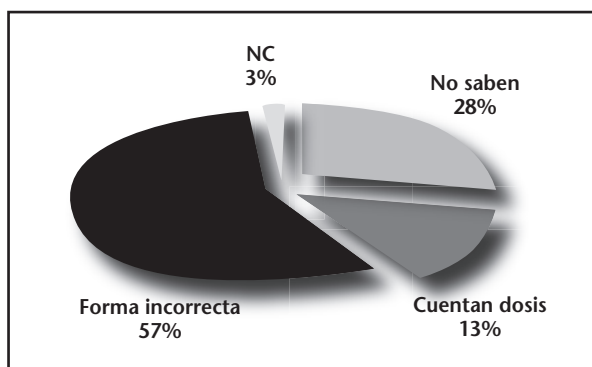
Figura 1



¿Algún profesional de la sala médico o kinesiólogos le pidió que hiciera el puff delante de él? 34 respondieron que nadie pidió que lo hiciera



¿Sabe Usted cuando se le acaba el puff y tiene que pedir/comprar uno nuevo? Solo 9 respondieron que cuentan las dosis para saber cuándo no hay más droga en el dispositivo. 19 no saben y 39 utilizan métodos incorrectos



¿Sabe Usted cómo lavar la aerocámara? 35 respondieron que desconocen cómo hacerlo

Se observa que las recomendaciones sobre verificación de técnica de administración de fármacos aerosolizados que se encuentran en las principales guías de tratamiento, no se cumplen en su totalidad. El éxito del tratamiento depende en gran parte de una correcta utilización de los dispositivos presurizados. Entre dichas recomendaciones está la supervisión periódica, por parte de un profesional, de la técnica de administración, tanto cuando el paciente es ambulatorio como cuando debe ser internado y continúa con la aerosolterapia.

Las medidas de bioseguridad requeridas en cuanto al lavado de la aerocámara también denotan ausencia de información.

Por otro lado, la falta de contadores de dosis en los cartuchos presurizados resulta un serio problema para los pacientes ya que es imposible saber cuándo el dispositivo no contiene más fármaco. La única manera recomendada por la bibliografía es el recuento de las dosis que indica el fabricante, lo que se torna muy complicado, especialmente en el caso del salbutamol que es el fármaco que se utiliza en las crisis y según necesidad del paciente para aliviar su broncoespasmo. Si se realizan más disparos que lo que el laboratorio productor indica, se corre el riesgo de no disponer de la cantidad de droga necesaria para dicho alivio. Este riesgo que implica su uso más allá de las dosis recomendadas por el productor, no debe ser subestimado. De igual modo, si se descarta previamente a haber completado el total de las dosis, se está incurriendo en un gasto y desecho de envases, innecesarios.

El equipo de salud, en su intención de iniciar rápidamente el tratamiento adecuado, suele dejar de lado algunas medidas de atención que podrían mejorar el éxito del tratamiento. Reforzar la información de los padres, en cuanto a la aerosolterapia, es una estrategia para obtener un buen resultado ya que son ellos los mejores aliados del equipo de salud en la recuperación de sus niños.

Por otro lado es imprescindible que los fabricantes de medicamentos en cartuchos presurizados coloquen contadores de dosis para permitir que el paciente sepa cuando debe proveerse de uno nuevo ante su finalización, como ocurre con las otras formas farmacéuticas.

Debemos ser conscientes que el compromiso de los diferentes pilares (familia, equipo de salud e industria) es el desafío que permitirá superar y optimizar las deficiencias observadas en la aerosolterapia.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso de Asma Bronquial 2007 1era. Parte. Arch Argent Pediatr. 2008; 106(1):61-68.
2. Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso de Asma Bronquial 2007 2da. Parte. Arch Argent Pediatr. 2008; 106(2):162-165.
3. Penick Brock T, Wessell AW, Williams DS, Donohue JF. Accuracy of float testing for metered-dose inhalers canisters. J Am Assoc. 2002;42(4):582-86.
4. Rubin BK, Engr M, Durotoye L. How do patients determine that their metered-dose inhaler is empty? Chest. 2004;126:1134-7.
5. Sander N, Fusco-Walker SJ, Harder JM, Chipps BE. Dose counting and the use of pressurized metered-dose inhalers: running on empty. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;97:34-8.
6. Lavorini F, Levy ML, Corrigan C, Crompton G. The ADMIT series – Issues in inhalation therapy. 6) Training tools for inhalation devices. Primary Care Respiratory Journal. 2010;19(4):335-41
7. Travis Cain W, Oppenheimer JJ. The misconception of using floating patterns as an accurate means of measuring the contents of metered-dose inhaler devices. Ann Allergy Asthma Immunol. 2001;87:417-9.
8. Capstick TGD, Clifton IJ. Inhaler technique and training in people with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. Expert Rev Respir Med. (2012);6(1):91-103.



La única HBPM indicada en la trombopprofilaxis con inicio pre y **postoperatorio**¹

- **HIBOR**® permite la trombopprofilaxis 6 horas después de la cirugía o también 2 horas antes²
- **HIBOR**®, administrado 6 horas después de la cirugía, minimiza el riesgo de hematoma espinal cuando se utiliza anestesia neuroaxial y el riesgo de sangrado durante la intervención³
- **HIBOR**®, con su pauta de inicio, facilita el ingreso el mismo día de la intervención, siendo eficaz y seguro en la Cirugía Mayor Ambulatoria^{4,5}

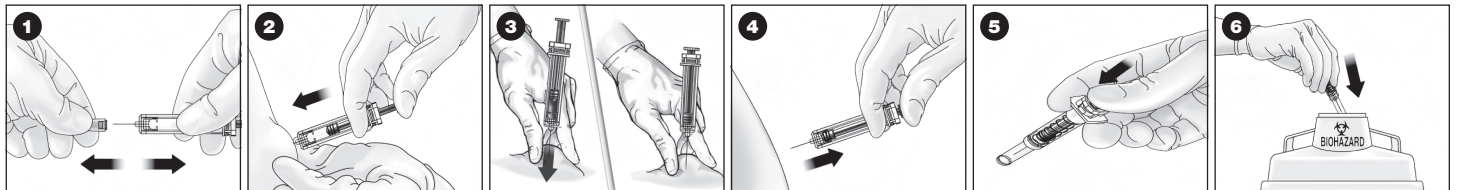


Investigamos para crecer en salud
www.rovi.es

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

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

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



Advertencias: -El sistema de seguridad sólo puede activarse una vez que se ha vaciado la jeringa. -La activación del sistema de seguridad sólo debe efectuarse tras retirar la aguja de la piel del paciente. -No reutilice la protección de la aguja tras la inyección. -La activación del sistema de seguridad puede salpicar una mínima cantidad de líquido. Para su máxima seguridad, active el sistema de seguridad orientándolo hacia abajo y lejos de usted y de cualquiera que esté presente. -No frote la piel donde se ha puesto la inyección. Esto ayudará a evitar que salgan moratones. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a bemiparina sódica, heparina o sustancias de origen porcino. Antecedentes o sospecha de trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (TIH) (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Hemorragia activa o incremento del riesgo de sangrado debido a alteraciones de la hemostasia. Trastorno grave de la función hepática o pancreática. Daños o intervenciones quirúrgicas en el sistema nervioso central, ojos y oídos que hayan tenido lugar en los últimos 2 meses. Coagulación Intravascular Diseminada (CID) atribuible a una trombocitopenia inducida por heparina. Endocarditis bacteriana aguda y endocarditis lenta. Lesiones orgánicas susceptibles de sangrar (ej.: úlcera péptica activa, accidente cerebrovascular hemorrágico, aneurismas o neoplasias cerebrales). En pacientes que reciban heparina con fines de tratamiento y no de profilaxis, está contraindicada la utilización de anestesia regional en las intervenciones quirúrgicas programadas. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** No administrar por vía intramuscular. Debido al riesgo de hematoma durante la administración de bemiparina, debería evitarse la inyección intramuscular de otros agentes. Se recomienda tener precaución en los casos de insuficiencia hepática o renal, hipertensión arterial no controlada, antecedentes de úlcera gastroduodenal, trombocitopenia, nefrolitiasis y/o uretrolitiasis, enfermedad vascular de coroides y retina, o cualquier otra lesión orgánica susceptible de sangrar, o en pacientes sometidos a anestesia espinal o epidural y/o punción lumbar. Bemiparina, al igual que otras HBPM, puede suprimir la secreción suprarrenal de la aldosterona ocasionando una hiperpotasemia, especialmente en pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, antecedentes de acidosis metabólica, niveles elevados de potasio en plasma o aquellos que estén recibiendo fármacos ahorradores de potasio. El riesgo de hiperpotasemia parece aumentar con la duración de la terapia pero es normalmente reversible (ver sección Reacciones adversas). Deben medirse los electrolitos séricos en pacientes de riesgo antes de comenzar la terapia con bemiparina y controlarlos regularmente a partir de ese momento especialmente si el tratamiento se prolonga más de 7 días. Se han comunicado casos de trombocitopenia transitoria leve (tipo I) al inicio del tratamiento con heparina con recuento de plaquetas entre 100.000/mm³ y 150.000/mm³ debido a una activación plaquetaria temporal (ver sección Reacciones adversas). Por regla general no se producen complicaciones y el tratamiento puede continuarse. En raras ocasiones se han observado casos de trombocitopenia grave mediada por anticuerpos (tipo II) con recuentos de plaquetas claramente inferiores a 100.000/mm³ (ver sección Reacciones adversas). Estos efectos suelen aparecer entre el 5º y el 21º día de tratamiento, aunque pueden manifestarse mucho antes si hay antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina. Por ello, antes de comenzar la administración de bemiparina, se recomienda efectuar un recuento de plaquetas en el primer día de tratamiento y posteriormente de forma regular cada 3 o 4 días, y al final del tratamiento. En la práctica, el tratamiento deberá interrumpirse de forma inmediata y se iniciará una terapia alternativa, si se observa una reducción significativa de las plaquetas (30-50%) asociada con resultados positivos o desconocidos del test in-vitro de anticuerpos plaquetarios en presencia de bemiparina, otras HBPM y/o heparinas. Se han descrito con bemiparina, al igual que con otras heparinas, algunos casos de necrosis cutánea, precedida, a veces, por púrpura o lesiones eritematosas dolorosas (ver sección Reacciones adversas). En tales casos se aconseja suspender inmediatamente el tratamiento. En pacientes sometidos a anestesia epidural o espinal o a punción lumbar, la administración de heparina con fines profilácticos se ha asociado muy raramente a la aparición de hematomas epidurales o espinales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente (ver sección Reacciones adversas). Este riesgo se incrementa por el uso de catéteres epidurales o espinales para anestesia, la administración concomitante de medicamentos con acción sobre la coagulación como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción), y por las punciones traumáticas o repetidas. A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de heparina a dosis profilácticas y la inserción o retirada de un catéter espinal o epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto. La siguiente dosis de bemiparina deberá ser administrada al menos 4 horas después de la extracción del catéter. La siguiente dosis deberá retrasarse hasta que la intervención quirúrgica haya finalizado. Si el paciente recibiera dosis de tratamiento de bemiparina sódica (115 UI/Kg una vez al día) sería necesario aumentar el tiempo de espera (24 horas). Si bajo criterio médico se decide administrar tratamiento anticoagulante durante un procedimiento anestésico espinal o epidural debe extremarse la vigilancia del paciente y realizar controles frecuentes, para detectar precozmente cualquier signo o sintoma de déficit neurológico, como dolor de espalda, déficit sensorial y motor (entumecimiento y debilidad de extremidades inferiores) y trastornos funcionales del intestino o vejiga. El personal de enfermería debe ser entrenado para

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

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

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

Ref. Bibliográficas: 1. www.aemps.gov.es/cima (Fecha de acceso: Marzo 2014). 2. Ficha Técnica HIBOR® 2.500 UI, 3.500 UI, 5.000 UI, 7.500 UI, 10.000 UI, 12.500 UI. 3. Abad JI, Gómez-Outes A, Martínez-González J, Rocha E. A prospective observational study on the effectiveness and safety of bemparin, first dose administered 6 h after knee or hip replacement surgery. Arch Orthop Trauma Surg 2007;127:665-70. 4. Abad Rico JI, Lozano Sánchez FS, Rocha E. Clinical experience with bemparin. Drugs. 2010 Dec 14;70 Suppl 2:25-33. 5. Lozano FS, Sánchez-Fernández J, Santos JA, García-Alovio J, Mateos R, González-Porras JR et al. Venous thromboembolism risk stratification and thromboprophylaxis with low molecular weight heparin in patients undergoing major ambulatory surgery: an observational prospective study. Amb Surg 2010;16:5-11. 6. Planès A. Review of bemparin sodium—a new second-generation low molecular weight heparin and its applications in venous thromboembolism. Expert Opin Pharmacother 2003;4(9):1551-1561.



03 AL 05 MARZO 2016
PUERTO VALLARTA, JALISCO, MÉXICO.

XVII CONGRESO INTERNACIONAL

DE LA ORGANIZACIÓN DE FARMACÉUTICOS
IBEROLATINOAMERICANOS

V CONGRESO NACIONAL DE USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

“EL FUTURO ES HOY: ROL DEL FARMACÉUTICO INNOVADOR”

Dirigido a Profesionales y estudiantes del área de la salud.
Incluye: Conferencias Magistrales, Mesas Redondas, Talleres, Trabajos Libres en Cartel, Eventos Sociales.

TEMAS

- “OPTIMIZACIÓN DE LA FARMACOTERAPIA”
- “FARMACOVIGILANCIA: DE LA NOTIFICACION A LA SEÑAL”
- “ARMONIZACIÓN DE LOS PLANES DE ESTUDIO DE FARMACIA EN IBEROLATINOAMERICA”
- “USO RACIONAL DE ANALGESICOS OPIOIDES COMO UN DERECHO HUMANO”
- “RETOS EN LA SEGURIDAD DEL PACIENTE”
- RETOS DEL DESARROLLO FARMACEUTICO EN MEXICO:
“DE LA INVESTIGACION PRECLINICA A LA FARMACOVIGILANCIA”
- “IMPACTO DE LA FARMACOECONOMIA EN EL USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS”
- “EL FUTURO DE LA ATENCION FARMACEUTICA”
- “MEDICAMENTOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA”

Inscripciones:
www.ofil2016.org.mx

Informes:
www.ofil-internacional.org
www.comefah.org.mx



Sede:

Sheraton Baganvilias

RESORT & TOWERS
PUERTO VALLARTA



O.F.I.L.



COMEFAMH



www.grupodestinos.com.mx

Casos Clínicos

Sertralina y convulsiones

Rev. O.F.I.L. 2015, 25;4:255-256

Fecha de recepción: 24/04/2015 - Fecha de aceptación: 29/05/2015

MENCHÉN VISO B, SAAVEDRA QUIRÓS V, RUÍZ GUTIÉRREZ J, SÁNCHEZ GUERRERO A
Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid (España)

RESUMEN

La sertralina, y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en general, se han relacionado con la aparición de convulsiones. Es un efecto adverso raro, pero serio y dosis dependiente.

Se describe el caso de un paciente diagnosticado de trastorno ciclotímico, que presenta convulsiones a los dos meses de aumentar la dosis de sertralina a 200 mg, que ceden tras la re-

tirada gradual del fármaco. Como factor de riesgo asociado existe una posible interacción con dosis bajas de olanzapina. Debido al potencial epileptógeno del fármaco, se debe hacer un estrecho seguimiento de los pacientes con antecedentes de epilepsia (en los que los ISRS se consideran el tratamiento antidepresivo de elección), vigilar los niveles de sodio, sobre todo al inicio del tratamiento, y usar la mínima dosis efectiva posible.

Palabras clave: **Sertralina, convulsiones, antidepresivos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, efectos adversos.**

Sertraline and seizures**SUMMARY**

Sertraline and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) in general, have been linked to the onset of seizures. This is a rare but serious side effect, which is dose-dependent.

We describe a case of a patient diagnosed with cyclothymic disorder, who presented with seizures two months after the increase of the dose of sertraline to 200 mg, which finally disappeared after the gradual withdrawal of the drug. A possible interaction with low doses of olanzapine was detected

as an associated risk factor.

Due to the epileptogenic potential of the drug, patients with a history of epilepsy (in which SSRIs are the elective antidepressant drugs) should be closely followed, monitoring sodium levels, especially at the start of treatment, and the minimum effective dose should be used.

Key Words: **Sertraline, seizures, antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, adverse effects.**

INTRODUCCIÓN

La sertralina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) efectivo y bien tolerado.

Las indicaciones que tiene aprobadas son episodios depresivos mayores, trastorno de angustia, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad social y trastorno por estrés post-traumático¹.

La posología de mantenimiento recomendada varía, según la indicación, entre 50 mg y 200 mg, en una única administración diaria, con inicio de dosis bajas e incrementos semanales graduales hasta alcanzar la dosis de mantenimiento deseada.

En cuanto a la aparición de convulsiones, es algo que

se ha descrito en la literatura para todos los ISRS, incluyendo sertralina², y de hecho, en la ficha técnica de ésta¹ se advierte de que se debe evitar su uso en pacientes con epilepsia inestable y hacer un cuidadoso seguimiento en los que tienen epilepsia controlada. La frecuencia de aparición de convulsiones se estima en torno al 0,1%³.

Las convulsiones son un efecto adverso raro, pero serio, asociado al uso de antidepresivos. Se han descrito varios tipos de convulsiones (incluido convulsión generalizada, parcial y mioclonías) asociadas al uso de sertralina, particularmente a dosis altas y en tratamientos prolongados^{4,5}. También se ha notificado la aparición de convulsiones tempranas asociadas a la hiponatremia inducida por la sertralina.

Correspondencia:

Belén Menchén Viso

Hospital Universitario Puerta de Hierro

C/ Manuel de Falla, 1

28200 Majadahonda (Madrid)

Correo electrónico: bmenchen.hpth@salud.madrid.org

A pesar de lo expuesto anteriormente, se considera que los ISRS son la opción más segura para tratar la depresión en casos de epilepsia por su bajo efecto proconvulsivante cuando se usan a la mínima dosis terapéutica posible³, siempre que sea una epilepsia estable y con un estrecho seguimiento del paciente¹. En cuanto al riesgo de aparición de convulsiones entre los distintos ISRS, no existe evidencia suficiente para determinar si existen diferencias entre las distintas alternativas⁷.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un hombre de 53 años diagnosticado de trastorno ciclotímico desde hace más de 20 años y con aumento de dosis de sertralina desde 150 mg a 200 mg dos meses antes del episodio. El paciente ingresó en Urgencias en dos ocasiones en días consecutivos por crisis convulsivas, con posterior recuperación del estado basal. El paciente no presentó fiebre ni clínica infecciosa. La tomografía axial computarizada y la analítica se encontraban dentro de la normalidad, con un valor de sodio de 139 mmol/L.

Además, el paciente estaba en tratamiento para su distimia con aripiprazol (15 mg cada 24 horas), valproico (Depakine crono[®] 300 mg cada 12 horas), olanzapina (Zypadhera 300 mg cada 4 semanas), clonazepam (1 mg en desayuno y comida y 4 mg en la cena) y clorazepato dipotásico (5 mg cada 8 horas).

Validando el tratamiento, se advirtió desde el Servicio de Farmacia de que la sertralina, según ficha técnica, se debe evitar en caso de epilepsia inestable e interrumpir si se desarrollan convulsiones. Tras hablar directamente con el médico responsable, se decidió disminución progresiva del tratamiento (para evitar que aparezcan reacciones de retirada)¹ hasta suspenderlo.

Tras seguimiento de 2 meses, el paciente no volvió a presentar convulsiones.

Este caso se ha notificado al Centro de Farmacovigilancia correspondiente y se ha clasificado como categoría A, según el algoritmo de Karch y Lasagna (probable relación causal).

DISCUSIÓN

Aunque el riesgo de convulsiones se considera generalmente bajo con los ISRS, el uso prolongado altera la regulación de los receptores 5-HT_{1A} y 5HT₂ a nivel del sistema nervioso, lo que disminuye el umbral y originaría las crisis⁴.

Revisando la bibliografía, encontramos descritos cinco casos clínicos semejantes, con aparición de convulsiones en pacientes sin antecedentes previos, tratados con sertralina con dosis por encima de 150 mg^{2,4,8,9}, que desaparecen tras la suspensión del fármaco.

En nuestro paciente las convulsiones aparecen dos meses después de haber aumentado la dosis de sertralina a la dosis máxima, período de tiempo que entra dentro de los márgenes documentados en las publicaciones, que oscilan entre la semana y los 8 meses tras alcanzar la dosis máxima del fármaco^{2,4,8,9}.

En pacientes tratados con sertralina, por tanto, se debería usar la dosis mínima efectiva, por la relación dosis dependiente que existe entre los ISRS en general y la aparición de convulsiones⁸.

Existen factores de riesgo que predisponen a las crisis y que incluyen la historia de epilepsia personal o familiar, alteraciones hidroelectrolíticas, en especial hiponatremia, lesiones neurológicas, como traumatismo craneoencefálico, estados de abstinencia, edad avanzada, uso de tóxi-

cos estimulantes, como cocaína o anfetaminas, e interacciones farmacológicas³.

Analizando estos factores de riesgo en nuestro paciente, y a pesar de que la hiponatremia inducida por sertralina (y en general los ISRS) es una de las principales causas de desarrollo de convulsiones⁶, vemos que no es este el caso, pues nuestro paciente presentaba los niveles de sodio dentro de rango.

Analizando los demás factores de riesgo asociados a la aparición de convulsiones por ISRS, sí que se podría haber producido una interacción farmacológica con olanzapina². Existen publicaciones donde se relaciona el tratamiento con olanzapina con la aparición de convulsiones, pero la interacción entre ambos fármacos no es una interacción que se tenga en cuenta en la rutina habitual¹⁰. En nuestro caso, aunque olanzapina podría haber potenciado el efecto epileptógeno de sertralina, asociamos las convulsiones a este último por tres motivos: la dosis de olanzapina era estable desde años atrás, el paciente había aumentado la dosis de sertralina hasta la dosis máxima recomendada en los 2 meses previos y por último, el cese de las convulsiones tras la retirada gradual de dicho fármaco.

Por tanto, podemos concluir que los ISRS y la sertralina en concreto, se pueden considerar seguros en cuanto a la inducción de convulsiones, pero se debe hacer un estrecho seguimiento de los pacientes con antecedentes de epilepsia, vigilar la hiponatremia, sobre todo al inicio del tratamiento o cuando se aumenta la posología y usar siempre la mínima dosis efectiva posible, por la relación dosis dependiente que existe entre el fármaco y el efecto epileptógeno de éste.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española del Medicamento y Productos sanitarios. Ficha técnica Sertralina Sandoz. Marzo 2013. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/65953/FT_65953.pdf.
2. Baumann P, Barbe R, Vabre-Bogdalova A, Garran E, Crettol S, Eap C. Epileptiform seizure after Sertraline treatment in an adolescent experiencing Obsessive-Compulsive Disorder and presenting a rare pharmacogenetic status. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2006;26(6):679:81.
3. Castaño-Monsalve B. Antidepresivos en epilepsia. *Rev Neurol*. 2013;57:117-22.
4. Sarkar S, Gangadhar S, Subramaniam E, Praharaj SK. Seizure with Sertraline: Is there a risk? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2014;26:3.
5. Taniguchi G, Miyajima M, Watanabe M, Murata Y, Daichi S, Watanabe Y, et al. Nonconvulsive status epilepticus in the elderly associated with newer antidepressants used at therapeutic doses: A report of three cases. *Epilepsy and Behaviour Case Reports* 3. 2015;8-11.
6. Kalmane SS, Janardhanan C, Narayanaswamy MD. Sertraline-Induced Hyponatremia and Seizures un Old age. *Al. J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012;24:1.
7. Gartlehner G, Thieda P, Hansen RA, Gaynes BN, DeVeaugh-Geiss A, Krebs EE, Lohr KN. Comparative risk for harms of second-generation antidepressants: a systematic review and meta-analysis. *Drug Safety*. 2008; 31(10):851-65.
8. Saraf A, Schrader G. Seizure Associated with Sertraline. *Aust N Z J Psychiatry*. 1999;33(6): 944-5.
9. Raju GV, Kumar TC, Khanna S. Seizures associated with Sertraline. *Can J Psychiatry*. 2000;45(5):491.
10. Micromedex[®] solutions web applications acces. Truven Health Analytics Inc.

Tromboembolismo venoso como reacción adversa a epoetina zeta en un paciente con hepatitis C

Rev. O.F.I.L. 2015, 25;4:257-258

Fecha de recepción: 28/05/2015 - Fecha de aceptación: 15/07/2015

MENDOZA-AGUILERA M¹, FERRANDO-PIQUERES R¹, ÁLVAREZ-MARTÍN T¹, MINGUEZ-GALLEGO C²

1 Servicio de Farmacia

2 Servicio de Enfermedades Infecciosas

Hospital General Universitario de Castellón. Castellón de la Plana (España)

Palabras clave: Hepatitis C, tromboembolismo venoso, epoetina zeta.

INTRODUCCIÓN

Hasta el año 2012 el tratamiento para la hepatitis C se basaba en el empleo de la combinación de interferón pegilado y ribavirina. Desde entonces se han desarrollado antiviricos de acción directa que sumados o no, al tratamiento estándar, permiten tasas de curación de 50-96%, en función del genotipo del virus de la hepatitis C y del perfil del paciente.

Pese a la aparición reciente de los nuevos fármacos, el empleo de interferón-ribavirina, sigue siendo una opción cuando el acceso a las terapias libres de interferón no sea posible por políticas sanitarias definidas.

Según ficha técnica¹, la hemólisis por ribavirina es la toxicidad que limita la dosis del tratamiento. Siendo mayor la disminución de hemoglobina (Hb) si se coadministra con interferón, y más aún si se administra junto a inhibidores de la proteasa de primera generación (telaprevir-boceprevir). Estos fármacos han sido sustituidos por simeprevir, pero mantiene un alto porcentaje de toxicidad hemolítica.

Numerosos estudios muestran disminución de la Hb asociada al tratamiento con interferón-ribavirina en pacientes mono infectados y coinfectados con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/ virus de la hepatitis C (VHC). Sulkosky *et al.*² concluyeron en un estudio en pacientes mono infectados que el 54% experimentó una reducción de Hb de más de 3g/dl y un 33% presentó anemia. Brau y asociados³ encontraron resultados similares, 32% de pacientes con anemia durante el tratamiento, 28% redujeron dosis de ribavirina y 6% suspendieron el tratamiento por este motivo. En otro estudio en pacientes coinfectados⁴ el 23% interrumpieron el tratamiento por anemia.

Por lo general, reducir la dosis estándar de ribavirina podría mejorar el riesgo de anemia. Otra estrategia consiste en utilizar eritropoyetina (EPO), no obstante ésta presenta efectos secundarios (aplasia eritrocítica, eventos trombóticos, proliferación tumoral) e incrementa el coste del tratamiento.

Se describe el caso de un paciente coinfectado, tratado con ribavirina-interferón pegilado que presentó un tromboembolismo pulmonar con infarto pulmonar como reacción adversa a epoetina zeta, para tratar de evidenciar la causalidad farmacológica.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Hombre de 47 años coinfectado por VIH (carga viral <20 copias/ml, CD4+ 483cél/μl) y VHC (genotipo 3, carga viral 4.222.665 copias/ml), ambas controladas virológicamente. En tratamiento con darunavir, ritonavir, emtricitabina/tenofovir para VIH e interferón pegilado alfa2a 180 mcg/semana y ribavirina 1.000 mg/día para VHC.

Tras un mes de tratamiento de hepatitis C presenta anemia grave (Hb: 8,8 g/dl, hematocrito: 27%, hematíes: $2,9 \times 10^6/\mu\text{l}$) que requiere disminución de dosis de ribavirina a 800 mg/día y tratamiento con epoetina zeta 30.000 UI/semana durante 4 semanas, con importante recuperación de Hb (13,2 g/dl).

Tras finalizar la terapia con EPO refiere dolor en muslo izquierdo, sin alteración a la exploración clínica, por lo que se decide mantener control adelantando próxima visita.

Tres semanas más tarde, acude a consultas externas por dolor pleurítico en hemitórax izquierdo, junto a tos sin expectoración y fiebre de tres días de evolución.

Se remite a urgencias donde se evidencia edema en pierna izquierda con eritema, lesión purpúrica en región tibial inferior, dolor en palpación manual con signo Homans positivo, gasometría normal, frecuencia cardiaca y tensión arterial normales, consciente, orientado y normohidratado aunque presenta palidez cutánea. En radiografía de tórax se aprecia una línea de opacidad triangular en pulmón izquierdo. Con todo ello se diagnostica de tromboembolismo pulmonar, infarto pulmonar y trombosis venosa profunda. Se inicia tratamiento con enoxaparina 70 UI sc y oxigenoterapia y se decide ingreso hospitalario.

Correspondencia:

Maria Mendoza Aguilera

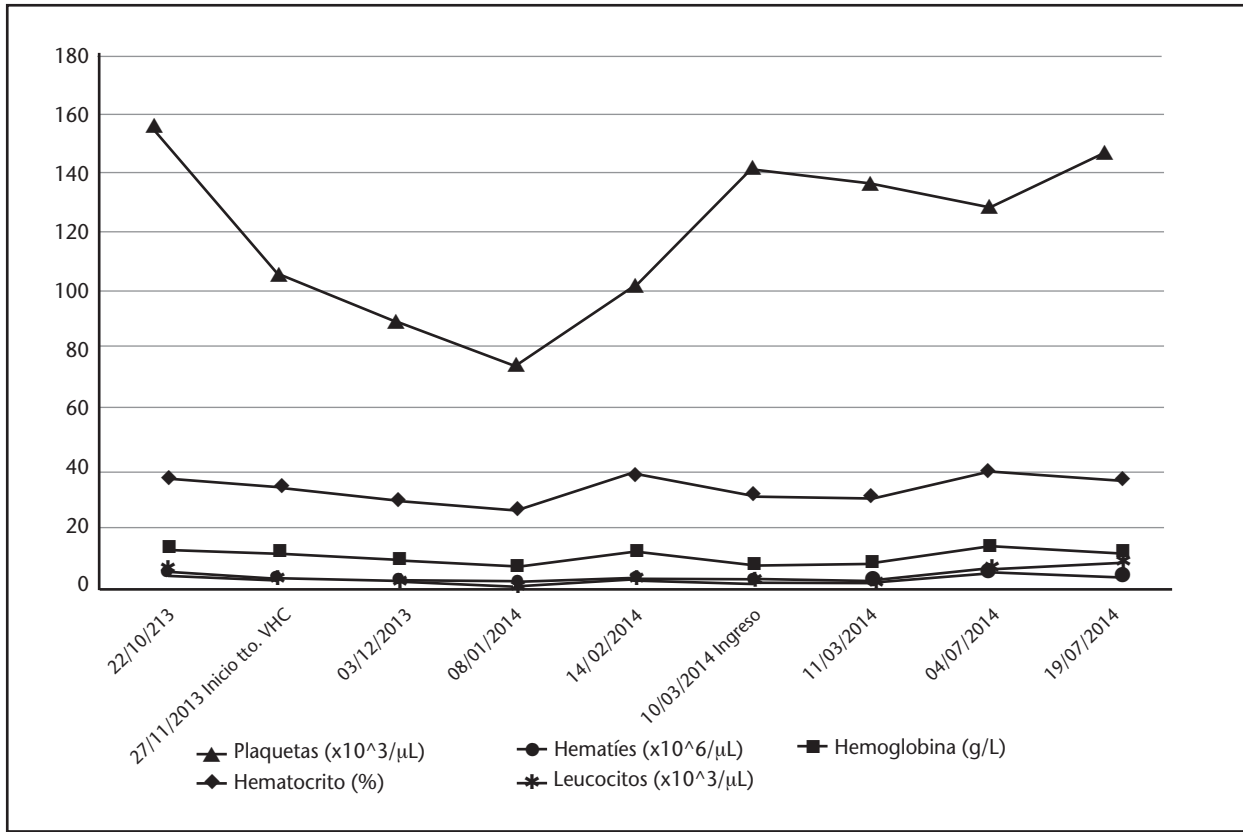
Hospital General Universitario de Castellón

Av Benicassim, s/n

12004 Castellón de la Plana

Correo electrónico: mendoza_maria88@hotmail.com

Gráfica1
Evolución de los parámetros analíticos en el tiempo



Durante el ingreso se le instaura su tratamiento habitual para VIH, además de enoxaparina 80 UI/12h, omeprazol 20 mg/24h, suspendiendo el tratamiento de VHC. La fiebre remite a los 4 días, apreciando en una nueva radiografía mejoría de la condensación sugestiva de infarto pulmonar. Tras 8 días de ingreso se da el alta con su tratamiento habitual, acenocumarol 3 mg/día y bempiparina 7.500 UI/día.

En la Gráfica 1 se observa la normalización de los parámetros analíticos.

En cuanto al seguimiento del VIH, continúa con su tratamiento habitual y permanece controlado.

Respecto al VHC, por los efectos adversos mostrados, es candidato a recibir una combinación de los nuevos agentes antivirales directos con ribavirina y está a la espera de que se apruebe su Conformidad de Financiación según la Resolución de la Secretaría Autonómica de la Agencia Valenciana de Salud.

COMENTARIOS

Dada la relación entre dosis de ribavirina y respuesta al tratamiento observada en la práctica clínica, es muy importante intentar no reducir la dosis, ni suspender este fármaco, sobre todo al inicio de tratamiento. La alternativa para reducir la anemia es la administración de eritropoyetina, permitiendo mantener la dosis de la ribavirina en la mayoría de pacientes.

Numerosos estudios relacionan el tratamiento con EPO

y la presencia de eventos tromboticos. En 2004, Rosenweig y asociados⁵ retiraron anticipadamente un estudio sobre el impacto de la EPO en la Hb en pacientes con cáncer de pecho con anemia leve cuando el 28,5% de los sujetos tratados con EPO desarrollaron eventos tromboticos.

Del mismo modo, Khorana y asociados⁶ realizaron un estudio prospectivo observacional que pretendía determinar la frecuencia y factores de riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con cáncer, observando que el uso de EPO se asociaba significativamente con TEV.

Dos metaanálisis publicados en 2009 que analizaban la relación entre EPO y trombosis observaron que la EPO aumenta la mortalidad, existiendo un menor riesgo de TEV en las transfusiones sin EPO⁷.

Resultados similares se observaron en un estudio en 939 mujeres con cáncer de mama tratadas con quimioterapia. La prevalencia de TEV fue aproximadamente cinco veces mayor en el grupo tratado con epoetina alfa respecto al grupo placebo⁸.

Por todo ello, la Food and Drug Administration y la European Medicines Agency añadieron a la ficha técnica de la EPO⁹ información sobre el riesgo de incremento de mortalidad, eventos cardiovasculares, progresión del tumor e hipertensión no controlada, además de describir los resultados de los estudios mostrando un incremento de la incidencia de eventos tromboticos en pacientes con fallo renal crónico, pacientes con cáncer en quimioterapia y tras cirugía.

En el caso clínico referenciado, el paciente no presentaba factores de riesgo de tromboembolismo, si además, se tiene en cuenta que la ficha técnica de la eritropoyetina¹⁰ recoge este efecto adverso dentro del grupo de frecuencia desconocida, podía parecer *a priori* que su empleo era seguro.

Por otro lado, cabe destacar la escasa información de la que se dispone en relación a la utilización de EPO en pacientes con anemia secundaria a ribavirina. Los estudios reflejados en ficha técnica no incluyen a este tipo de pacientes, por lo que es necesario realizar estudios que aporten la información necesaria para poder prevenir este efecto adverso.

También sería necesario protocolizar la dosificación de EPO en función de los niveles de Hb, ya que niveles superiores a los necesarios para controlar la sintomatología no aportan beneficios adicionales y van acompañados de un incremento de riesgo.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Copegus.
2. Sulkowsky MS, Wasserman R, Brooks L, Ball L, Ghish R. Changes in haemoglobin during interferon alpha-2b plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat.* 2004;11:243-50.
3. Brau N, Rodriguez-Torres M, Prokuper D, et al. Treatment of chronic hepatitis C in HIV/HCV-coinfection with interferon a-2b + full-course vs. 16-week delayed ribavirin. *Hepatology.* 2004;39:989-98.
4. David H. Henry, Jihad Slim, Anthoni Lamarca, Peter Bowels and Gerard Leitz. Natural History of Anemia Associated with Interferon/Ribavirin Therapy for Patients with HIV/HCV Coinfection. *Aids Research and Human Retrovirus.* 2007;23;1-9.
5. Rosenzweig MQ, Bender CM, Lucke JP, Yasko JM, Brufsky AM. The decision to prematurely terminate a trial of R-HuEPO due to thrombotic events. *J Pain Symptom Manage,* 2004.
6. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 2005.
7. Giuseppe Lippi MD, Massimo Frachini, et al. Thrombotic Complications of Erythropoiesis-Stimulating Agents. *Semin Thromb Hemost.* 2010;36:537-49.
8. Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, et al. Maintaining normal haemoglobin levels with epoetina alfa in mainly nonanaemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *J Clin Oncol.* 2005.
9. Food and Drug Administration Alert, Information for healthcare professionals: erythropoiesis stimulating agents (ESA). March 9, 2009.
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Retacrit.

Hemorragia digestiva irreversible en paciente tratado con dabigatrán

Rev. O.F.I.L. 2015, 25;4:260-262

Fecha de recepción: 13/04/2015 - Fecha de aceptación: 06/07/2015

ROMERO-CANDEL G¹, GARCÍA-MARTÍNEZ EM¹, CUESTA-MONTERO P², BAUTISTA-SIRVENT F³

1 Servicio de Farmacia

2 Servicio de Anestesia y Reanimación

3 Servicio de Pediatría

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete (España)

RESUMEN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia crónica más frecuente en la población, el riesgo de sufrir un ictus o embolia sistémica es más alto en la población mayor de 65 años. La primera línea de tratamiento para la prevención de ictus es la anticoagulación. La industria farmacéutica propone nuevas moléculas anticoagulantes para mejorar

la eficacia y seguridad de los tratamientos. Nuestro caso presenta un paciente con FA, insuficiencia renal crónica y antecedentes de hemorragia digestiva, el paciente estuvo anticoagulado con antagonista de la vitamina k y se decidió cambiar a dabigatrán, tras un tiempo en tratamiento ingresa con una hemorragia digestiva incapaz de revertir.

Palabras clave: **Dabigatrán, fibrilación auricular, NACO, reversión, hemorragia digestiva.**

Irreversible gastrointestinal bleeding in patients treated with dabigatran

SUMMARY

Prevalence of atrial fibrillation (AF) and its inherent risk of ictus or systemic embolism is high in the population aged more than 65 years. Anticoagulation is the most effective approach in

primary prevention. We assist to an emerging arsenal of new anticoagulant drugs aiming to improve compliance and reduce adverse reactions. Experience is still scarce about prescription, follow up and reversion. We present a

65 year old man with AF, chronic renal insufficiency and previous history of gastrointestinal bleeding. He was treated on vitamine K antagonist and it was switched to Dabigatran. He was admitted days after for a severe episode of gastrointestinal bleeding of fatal outcome. Robust safety data generated from clinical experience on new oral anticoagulants is needed.

Key Words: **Dabigatran, atrial fibrillation, NACO, reversion, gastrointestinal bleeding.**

Correspondencia:

Gregorio Romero-Candel
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete
C/ Hermanos Falcó, 37
02006 Albacete
Correo electrónico: goyofarma@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca crónica más frecuente, su prevalencia en la población general es del 1-2% y confiere un riesgo cinco veces superior a sufrir un accidente cerebro-vascular o una embolia sistémica^{1,2}. Las primeras líneas de tratamiento se dirigen a la recuperación del ritmo y frecuencia cardíaca junto con una terapia preventiva anticoagulante.

Las nuevas terapias nos llevan hacia fármacos más seguros, con posologías más cómodas, menos interacciones y menos controles para su monitorización³. Los nuevos anticoagulantes orales (NACO) con mejor perfil fármaco terapéutico no están libres de riesgos a la hora de su prescripción, seguimiento y rescate por sobredosis.

Dabigatrán etexilato es un profármaco inhibidor directo de la trombina, enzima clave en la cascada de la coagulación. Se elimina vía renal en un 80%. Sus indicaciones son prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o rodilla, prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV).

La posología depende de la indicación. Se debe ajustar la dosis en pacientes con edad mayor de 75 años. También dependiendo del grado de insuficiencia renal (IR), o si hay tratamientos concomitantes con inhibidores potentes de la glicoproteína-P (gp-P)⁴. Dabigatrán no tiene antídoto específico, si bien se ha visto que la hemodiálisis puede eliminar hasta el 60% del fármaco en 2-3 horas⁵.

Presentamos un caso de prescripción, seguridad y terapia de rescate en un paciente anciano con FA tratado con dabigatrán, con insuficiencia renal crónica (IRC), antecedentes de hemorragia digestiva alta (HDA), que presenta un episodio de sangrado el cual fue imposible revertir, causando su fallecimiento.

CASO

Varón de 75 años, sin alergias conocidas, con hipertensión arterial (HTA), miocardiopatía dilatada, bloqueo de rama izquierda portador de desfibrilador automático interno. El paciente padece IRC de etiología no filiada, con niveles de creatinina plasmática en torno a 2,5 mg/dl en las últimas analíticas, acompañado de anemia crónica. Su tratamiento habitual es dabigatrán 110 mg/12h, carvedilol 25 mg/12h, furosemida 40 mg/12h, eplerenona 25 mg/24h, amlodipino 10 mg/24h, alopurinol 100 mg/24h, omeprazol 40 mg/24h, bromuro de ipatropio 2 inhalaciones/8h, fenofibrato 160 mg/24h, metamizol 575 mg/8h.

En su historia clínica presenta tres ingresos por HDA en los últimos tres años. El cardiólogo decide no reiniciar con su anticoagulante habitual (acenocumarol) que lleva pautado desde hace 3 años, debido a sus antecedentes hemorrágicos y a la inestabilidad de los valores del International Normalized Ratio (INR).

Se le prescribe dabigatrán, a dosis de 110 mg dos veces al día ya que el paciente tenía valores de aclaramiento de creatinina (CICr) estimados de 43 ml/min y niveles de creatinina plasmática de 1,80 mg/dl.

El paciente acudió ocho meses después del inicio de tratamiento con dabigatrán al Servicio de Urgencias por un cuadro de rectorragia de 24 horas de evolución acompañado de dolor abdominal. Ingresó sobre las dos de la mañana, en este momento presentaba tensión arterial (TA) de 80/40 mmHg, valores de CICr de 35 ml/min/m²,

urea 136 mg/ml, hemoglobina 8,1 g/dl, hematocrito de 23,6% y recuento de plaquetas 199×10³/μL. Con respecto a los valores de la coagulación presentaba actividad protombínica 51%, INR de 1,7, tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) 56,2 s y fibrinógeno de 258 mg/dl. Tras dos horas en Urgencias se evidencia un nuevo episodio de rectorragia. Ante el empeoramiento progresivo y tras administrarle fluidoterapia, 5 litros de suero salino, se intentó el rescate con dos concentrados de hemáties y posteriormente con dos unidades de plasma fresco, administrando finalmente 500 UI de complejo protombínico. El paciente fue trasladado a la Unidad de Cuidados Intensivos donde se le realizó una gastroscopia urgente observando un punto de sangrado activo en bulbo duodenal que se intentó esclerosar con adrenalina. A pesar de todas estas medidas el paciente continuó sangrando entrando en parada cardio respiratoria por asistolia sobre las 21.30 horas.

DISCUSIÓN

Episodios hemorrágicos como el descrito en este caso son frecuentes en pacientes en tratamientos con los NACO⁶.

Los fármacos eliminados por vía renal como dabigatrán tienen riesgo de acumularse y aumentar su concentración en plasma produciendo efectos adversos. Por lo que se recomienda el ajuste de dosis y seguimiento de la función renal⁴. Fármacos eliminados por el riñón, aumentan su concentración plasmática cuando la función renal se deteriora, es por ello que se debe ajustar la posología para evitar efectos adversos. En nuestro caso dicho ajuste queda reflejado al pautarle dabigatrán 110 mg dos veces al día. Hay seguimiento de la función renal en los meses posteriores, observando un aumento progresivo de creatinina llegando a un nivel de 1,9 mg/dl y una disminución CICr estimado 35 ml/min. No obstante, en ficha técnica se contraindica su prescripción cuando el grado de insuficiencia renal pasa a ser grave (CICr <30 ml/min). La posología y seguimiento se ajusta a lo recomendado.

No se requiere monitorización rutinaria de la anticoagulación con dabigatrán. La notificación de falsos positivos del INR desaconsejan esta prueba. El tiempo de trombina diluida (TTd), el tiempo de coagulación de ecarina (TCE) pueden proporcionar información útil, pero estas pruebas no están estandarizadas. El TTPa refleja la intensidad alcanzada con dabigatrán, pero posee una sensibilidad limitada a concentraciones altas⁴.

El paciente tenía pautado acenocumarol pero se decide cambiar a dabigatrán después de varios episodios de sangrado. Está dentro de los criterios de inclusión por FA, pero la existencia de IRC y las últimas analíticas nos indican una disminución de la función renal con posibles complicaciones debido a la acumulación de dabigatrán.

El paciente tiene riesgo de desarrollar un episodio hemorrágico debido a su edad, función renal y episodios anteriores de HDA. Según la escala de Naranjo, que evalúa la relación entre un fármaco con un efecto adverso, nos indica una posible causalidad del evento hemorrágico y la administración de dabigatrán⁷. Este suceso se notificó al centro de farmacovigilancia correspondiente.

El manejo fármaco terapéutico de pacientes que sufren sangrado cuando están en tratamiento con dabigatrán no es claro, no existen protocolos de reversión. Existen numerosos casos publicados con diferentes líneas

de actuación, en la que el principal tratamiento son factores de coagulación⁸ y otros en que la hemofiltración reduce la cantidad de dabigatrán en sangre produciendo una mejora del episodio de sangrado⁹.

Los NACO presentan un perfil beneficio/riesgo favorable para pacientes pero la decisión de iniciar tratamiento con dabigatrán se ha de tomar de forma individualizada a partir del riesgo tromboembólico del paciente. La guía europea de FA propone que se utilice la escala HAS-BLED¹⁰.

Se debe estar alerta de los riesgos y beneficios de los NACO ya que en pacientes ancianos con función renal alterada, riesgo o antecedentes de sangrado, el cambio de antagonistas de vitamina K por los nuevos anticoagulantes orales no está exento de riesgos.

Los NACO amplían el arsenal terapéutico anticoagulante. Sus perfiles de seguridad, eficacia e interacciones asociados a que sus dosis son estables y no requieren controles hacen que sean alternativas interesantes pero hay que utilizarlos con precaución debido a la limitada experiencia clínica. Se necesitan más estudios en pacientes con la función renal comprometida e inestable que pueda hacer necesario algún tipo de monitorización. Así como estudios que esclarezcan el tratamiento de rescate en caso de sangrado grave o sobredosificación.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention. The Anticoagulation and Risk Factors Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *JAMA*. 2001;285:2370-5.
2. Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en la población española de 60 o más años de edad. Estudio PREV-ICTUS. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:616-24.
3. Schulman S, et al. New anticoagulants in atrial fibrillation management. *Thrombosis Research*, 131, Suppl. 1(2013)S63-S66.
4. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Pradaxa (Dabigatrán EtxilateMesylate) Prescribing Information, 2012. Available at: www.pradaxa.com. Accessed January 21, 2015.
5. Maddry JK, Amir MK, Sessions D, Heard K. Fatal dabigatran toxicity secondary to acute renal failure. *Am J Emerg Med*. 2013 Feb;31(2):462.e1-2.
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
7. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for stimulating the probability of adverse drug reactions of adverse drug reactions. *Clin Pharmacology Ther*. 1981;30:239-45.
8. Béné J, Saïd W, Rannou M, Deheul S, Coupe P, Gautier S. Rectal bleeding and hemostatic disorders induced by dabigatrán etexilate in 2 elderly patients. *Ann Pharmacother*. 2012 Jun;46(6):e14.
9. Dumkow LE, Voss JR, Peters M, Jennings DL. Reversal of dabigatran-induced bleeding with a prothrombin complex concentrate and fresh frozen plasma. *Am J Health Syst Pharm*. 2012 Oct 1;69(19):1646-50.
10. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010 Nov; 138(5):1093-100. doi: 10.1378/chest.10-0134. Epub 2010 Mar 18.



INFLECTRA™
INFLIXIMAB

El primer anticuerpo monoclonal biosimilar
aprobado por la EMA¹

Una alternativa al reto biológico.

INFLECTRA™ es el primer anticuerpo monoclonal biosimilar aprobado por la EMA¹.

INFLECTRA™ ha demostrado ser comparable en términos de eficacia y seguridad a través de ensayos clínicos rigurosos^{2,3} y ha sido autorizado para **las mismas indicaciones que su producto de referencia**^{4,5,6,7}.

1. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies EMA/CHMP/BMWP/103513/2010. 2. Park W, Hrycaj R, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(10):1605-12. 3. Yoo DH, Hrycaj R, Miranda P, Rametierre E, Piotrowski M, Shevchuk S. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(10):1613-20. 4. European Medicines Agency. Inflectra™; summary of product characteristics; 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/002778/WC500151489.pdf. 5. McKeage K. A review of CT-P13: An Infliximab Biosimilar. *BioDrugs* 2014 Jun;28(3):313-21. 6. European Public Access Report - INFLECTRA™ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) EMA/CHMP/589422/2013. 7. Weise M, Pekka K, Wolff-Holz E, Bielsky MC, Schneider CK. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood*.

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección "Reacciones adversas", en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Inflectra 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Un vial contiene 100 mg de infliximab*. Después de la reconstitución cada ml contiene 10 mg de infliximab. * Infiximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano-murino quimérico producido en células de hibridoma murino mediante tecnología de ADN recombinante. Para consultar la lista completa de excipientes, ver "Lista de excipientes". **FORMA FARMACÉUTICA.** Polvo para concentrado para solución para perfusión. El polvo es de color blanco. **DATOS CLÍNICOS Indicaciones terapéuticas.** **Artritis reumatoide.** Inflectra, en combinación con metotrexato, está indicado en la reducción de los signos y síntomas así como en la mejoría de la función física en: • pacientes adultos con enfermedad activa, cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluido el metotrexato, ha sido inadecuada. • pacientes adultos con enfermedad grave, activa y progresiva no tratados previamente con metotrexato u otros fármacos modificadores de la enfermedad (FAME). En estas poblaciones de pacientes, se ha demostrado una reducción en la tasa de progresión del daño articular, medida por rayos X (ver "Propiedades farmacológicas", ficha técnica completa). **Enfermedad de Crohn en adultos.** Inflectra está indicado en: • el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con un corticosteroide y/o un inmunosupresor; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichas terapias. • el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, fistulizante, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con tratamiento convencional (incluidos antibióticos, drenaje y terapia inmunosupresora). **Enfermedad de Crohn en pediatría.** Inflectra está indicado en el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa grave en niños y adolescentes entre 6 y 17 años de edad, que no han respondido a la terapia convencional incluidos un corticosteroide, un inmunomodulador y terapia nutricional primaria; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones a dichas terapias. Infliximab solamente se ha estudiado en combinación con terapia inmunosupresora convencional. **Colitis ulcerosa.** Inflectra está indicado en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluidos corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que presentan intolerancia o contraindicaciones a dichas terapias. **Colitis ulcerosa en pediatría.** Inflectra está indicado en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa grave en niños y adolescentes entre 6 y 17 años, que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional incluyendo corticosteroides y 6-MP o AZA, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas a dichas terapias. **Espondilitis anquilosante.** Inflectra está indicado en el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, grave, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada a la terapia convencional. **Artritis psoriásica.** Inflectra está indicado en el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en pacientes adultos cuando la respuesta a la terapia previa con FAME no ha sido adecuada. Inflectra deberá administrarse • en combinación con metotrexato. • o en monoterapia en pacientes que presenten intolerancia a metotrexato o en los que esté contraindicado metotrexato. Infliximab ha demostrado mejorar la función física en pacientes con artritis psoriásica, y reducir la tasa de progresión del daño articular periférico, medida por rayos X en pacientes con subtipos simétricos poliarticulares de la enfermedad (ver "Propiedades farmacológicas", ficha técnica completa). **Psoriasis.** Inflectra está indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido, o que tienen contraindicación, o que presentan intolerancia a otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno-ultravioleta A (PUVA) (ver "Propiedades farmacológicas", ficha técnica completa). **Posología y forma de administración.** El tratamiento con Inflectra se tiene que iniciar y supervisar por médicos cualificados, con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica o psoriasis. Inflectra debe ser administrado por vía intravenosa. Las perfusiones de Inflectra deben ser administradas por profesionales sanitarios cualificados entrenados en la detección de cualquier efecto relacionado con la perfusión. A los pacientes tratados con Inflectra se les deberá entregar el prospecto y la tarjeta de alerta especial. Durante el tratamiento con Inflectra deberán optimizarse otras terapias concomitantes, por ejemplo, corticosteroides e inmunosupresores. **Posología. Adultos (≥ 18 años).** **Artritis reumatoide.** 3 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 3 mg/kg en perfusión, a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente una cada 8 semanas. Inflectra debe administrarse concomitantemente con metotrexato. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de las 12 semanas de tratamiento. Si un paciente presenta una respuesta inadecuada o pierde respuesta después de este periodo, se puede considerar aumentar la dosis en intervalos de aproximadamente 1,5 mg/kg, hasta una dosis máxima de 7,5 mg/kg cada 8 semanas. Alternativamente, se puede considerar la administración de 3 mg/kg cada 4 semanas. Si se alcanza una respuesta adecuada, se debe mantener a los pacientes con la dosis o la frecuencia de dosis seleccionadas. Se deberá reconsiderar cuidadosamente el continuar la terapia en pacientes que no presentan beneficio terapéutico dentro de las 12 primeras semanas de tratamiento o tras el ajuste de dosis. **Enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave.** 5 mg/kg administrados en una perfusión intravenosa seguida de una perfusión adicional de 5 mg/kg 2 semanas después de la primera perfusión. Si un paciente no responde después de 2 dosis, no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. Los datos disponibles no justifican prolongar el tratamiento con infliximab, en pacientes que no respondan a las 6 semanas de la perfusión inicial. En los pacientes que presenten respuesta, las estrategias alternativas para continuar el tratamiento son: • Mantenimiento: perfusión adicional de 5 mg/kg a las 6 semanas después de la dosis inicial, seguida de perfusiones cada 8 semanas o • Readministración: perfusión de 5 mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad (ver "Readministración" más abajo y sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados disponibles de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta, indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis (ver "Propiedades farmacológicas", ficha técnica completa). Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis. **Enfermedad de Crohn activa, fistulizante.** 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de perfusiones adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión. Si un paciente no presenta respuesta después de 3 dosis, no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. En pacientes que presenten respuesta, las diferentes estrategias para continuar el tratamiento son: • Mantenimiento: perfusiones adicionales de 5 mg/kg cada 8 semanas o • Readministración: perfusión de 5 mg/kg si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer seguida de perfusiones de 5 mg/kg cada 8 semanas (ver "Readministración" más abajo y sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados disponibles de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis (ver "Propiedades farmacológicas", ficha técnica completa). Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis. En la enfermedad de Crohn, la experiencia sobre la readministración si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer es limitada y se carece de datos comparativos sobre el beneficio / riesgo de estrategias alternativas de tratamiento continuado. **Colitis ulcerosa.** 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera, y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de las 14 semanas de tratamiento, esto es, con tres dosis. Se deberá reconsiderar cuidadosamente la continuación de la terapia en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico dentro de este periodo de tiempo. **Espondilitis anquilosante.** 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 6 a 8 semanas. Si un paciente no responde a las 6 semanas (esto es, después de 2 dosis), no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. **Artritis psoriásica.** 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión y posteriormente cada 8 semanas. **Psoriasis.** 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 8 semanas. Si un paciente no responde después de 14 semanas (esto es, después de 4 dosis), no se deberá continuar el tratamiento con infliximab. **Readministración para la enfermedad de Crohn y artritis reumatoide.** Si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer, infliximab se puede readministrar en las 16 semanas después de la última perfusión. En ensayos clínicos, han sido poco frecuentes reacciones de hipersensibilidad tardía y se han producido tras intervalos libres de infliximab menores de 1 año (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Reacciones adversas"). No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la readministración después de un intervalo libre de infliximab de más de 16 semanas. Esto es aplicable tanto a los pacientes con enfermedad de Crohn como a los pacientes con artritis reumatoide. **Readministración en colitis ulcerosa.** No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Reacciones adversas"). **Readministración en espondilitis anquilosante.** No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 6 a 8 semanas (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Reacciones adversas"). **Readministración en artritis psoriásica.** No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Reacciones adversas"). **Readministración en psoriasis.** La experiencia limitada en la readministración con una dosis única de infliximab en psoriasis después de un intervalo de 20 semanas, sugiere una eficacia reducida y una mayor incidencia de reacciones a la perfusión, de leves a moderadas, cuando se compara con el régimen de inducción inicial (ver "Propiedades farmacológicas", ficha técnica completa). La experiencia limitada con la readministración de un nuevo régimen de inducción tras una exacerbación de la enfermedad, indica una mayor incidencia de reacciones a la perfusión, incluyendo las graves, cuando se compara con el tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas (ver "Reacciones adversas"). **Readministración para todas las indicaciones.** Cuando se interrumpa la terapia de mantenimiento, y haya necesidad de iniciar de nuevo el tratamiento, no se recomienda la utilización de un nuevo régimen de inducción (ver "Reacciones adversas"). En esta situación, Inflectra debe ser iniciado de nuevo como una dosis única seguida de las recomendaciones para la dosis de mantenimiento indicada anteriormente. **Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años).** No se han realizado estudios específicos con Inflectra en pacientes de edad avanzada. En los ensayos clínicos, no se han observado diferencias importantes relacionadas con la edad en el aclaramiento o en el volumen de distribución. No se requiere un ajuste de la dosis (ver "Propiedades farmacológicas", ficha técnica completa). Para mayor información en relación a la seguridad de Inflectra en pacientes de edad avanzada ver secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Reacciones adversas". **Insuficiencia renal y/o hepática.** Inflectra no se ha estudiado en esta población de pacientes, por lo que no se puede hacer una recomendación posológica (ver "Propiedades farmacológicas", ficha técnica completa). **Población pediátrica.** **Enfermedad de Crohn (6 a 17 años).** 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles no apoyan un tratamiento posterior con infliximab en niños y adolescentes que no hayan respondido dentro de las primeras 10 semanas de tratamiento (ver "Propiedades farmacológicas", ficha técnica completa). Algunos pacientes pueden requerir un intervalo de dosificación más corto para mantener el beneficio clínico, mientras que para otros pacientes puede ser suficiente un intervalo de dosificación más largo. Los pacientes a quienes se les ha reducido el intervalo de dosificación a menos de 8 semanas pueden tener un mayor riesgo de reacciones adversas. Se debe considerar cuidadosamente el continuar la terapia con un intervalo de dosificación reducido en aquellos pacientes que no presentan evidencia de beneficio terapéutico adicional después de un cambio en el intervalo de dosificación. No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Inflectra en niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn. Los datos farmacocinéticos actualmente disponibles están descritos en la sección "Propiedades farmacológicas", ficha técnica completa; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica en niños menores de 6 años. **Colitis ulcerosa (6 a 17 años).** 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles no apoyan un tratamiento posterior con infliximab en pacientes pediátricos que no hayan respondido dentro de las primeras 8 semanas de tratamiento (ver "Propiedades farmacológicas", ficha técnica completa). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Inflectra en niños menores de 6 años con colitis ulcerosa. Los datos farmacocinéticos actualmente disponibles están descritos en la sección "Propiedades farmacológicas", ficha técnica completa; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica en niños menores de 6 años. **Psoriasis.** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Inflectra en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para la indicación de psoriasis. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección "Propiedades farmacológicas", ficha técnica completa; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. **Artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante.** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Inflectra en niños y adolescentes de edad inferior a 18

años para las indicaciones de artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección "Propiedades farmacológicas", ficha técnica completa; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. **Artritis reumatoide juvenil.** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Inflectra en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para la indicación de artritis reumatoide juvenil. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones "Reacciones adversas" y "Propiedades farmacológicas", ficha técnica completa; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. **Insuficiencia renal y/o hepática.** Inflectra no se ha estudiado en esta población de pacientes, por lo que no se puede hacer una recomendación posológica (ver "Propiedades farmacológicas", ficha técnica completa). **Forma de administración.** Inflectra debe ser administrado por vía intravenosa durante un período de 2 horas. A todos los pacientes a los que se les administre Inflectra se les mantendrá en observación durante al menos 1-2 horas después de la perfusión para descartar reacciones agudas relacionadas con la perfusión. Debe estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Con el fin de disminuir el riesgo de aparición de reacciones relacionadas con la perfusión, puede tratarse previamente a los pacientes por ejemplo con un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol y se puede disminuir la velocidad de perfusión, especialmente si se han producido previamente reacciones relacionadas con la perfusión (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Perfusiones de duración reducida para las indicaciones en adultos.** En pacientes adultos seleccionados cuidadosamente que han tolerado al menos 3 perfusiones iniciales de 2 horas de Inflectra (fase de inducción) y que están recibiendo tratamiento de mantenimiento, se puede considerar la administración de perfusiones posteriores durante un periodo no inferior a 1 hora. Si se presenta una reacción a la perfusión asociada a una perfusión de duración reducida, se debe considerar para futuras perfusiones una velocidad de perfusión más lenta si se continúa el tratamiento. No se han estudiado perfusiones de duración reducida con dosis >6 mg/kg (ver "Reacciones adversas"). Para instrucciones de preparación y administración, ver sección "Datos farmacéuticos". **Contraindicaciones.** Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al infliximab (ver "Reacciones adversas"), a otras proteínas murinas, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección "Datos farmacéuticos". Pacientes con tuberculosis u otras infecciones graves como septicemia, abscesos e infecciones oportunistas (ver (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo") Pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave (grado III/IV según la clasificación NYHA) (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Reacciones adversas"). **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, la marca comercial y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados (o declarados) en la historia clínica del paciente. **Reacciones a la perfusión e hipersensibilidad.** Infliximab se ha asociado con reacciones agudas relacionadas con la perfusión, que incluyen shock anafiláctico y reacciones de hipersensibilidad tardía (ver "Reacciones adversas"). Pueden aparecer reacciones agudas a la perfusión o reacciones anafilácticas durante la perfusión (en segundos) o a las pocas horas después de la perfusión. Si se producen reacciones agudas la perfusión se debe interrumpir inmediatamente. Debe estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Los pacientes pueden ser tratados previamente con por ejemplo, un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol para prevenir efectos leves y pasajeros. Los anticuerpos frente a infliximab se pueden desarrollar y se han asociado con un aumento en la frecuencia de las reacciones a la perfusión. Una baja proporción de reacciones a la perfusión fueron reacciones alérgicas graves. También se ha observado una asociación entre el desarrollo de anticuerpos frente a infliximab y una reducción de la duración de la respuesta. La administración concomitante de inmunomoduladores se ha asociado con una menor incidencia de anticuerpos frente a infliximab y una reducción en la frecuencia de reacciones a la perfusión. El efecto de la terapia inmunomoduladora concomitante fue más profundo en pacientes tratados episódicamente que en pacientes en terapia de mantenimiento. Los pacientes que interrumpen los inmunosupresores antes de o durante el tratamiento con infliximab tienen mayor riesgo de desarrollar estos anticuerpos. Los anticuerpos frente a infliximab no pueden ser detectados siempre en las muestras de suero. Si ocurren reacciones graves, se debe administrar tratamiento sintomático y no deben administrarse perfusiones posteriores de Inflectra (ver "Reacciones adversas"). En ensayos clínicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad tardía. Los datos disponibles sugieren un incremento del riesgo de hipersensibilidad tardía a medida que aumenta el intervalo libre de Inflectra. Se debe advertir a los pacientes de que consulten a un médico de inmediato si experimentan cualquier acontecimiento adverso tardío (ver "Reacciones adversas"). Si los pacientes se vuelven a tratar después de un periodo prolongado, deben ser controlados estrechamente en cuanto a signos y síntomas de hipersensibilidad tardía. **Infecciones.** Antes, durante y tras el tratamiento con Inflectra, debe vigilarse estrechamente a los pacientes en relación a la aparición de infecciones incluida la tuberculosis. Dado que la eliminación de infliximab puede llevar hasta seis meses, se deberá continuar el control a lo largo de este periodo. Si un paciente desarrolla una infección grave o septicemia no se le debe administrar tratamiento posterior con Inflectra. Se deberá tener precaución al considerar la utilización de Inflectra en pacientes con infección crónica o historia de infecciones recurrentes, incluyendo terapia inmunosupresora concomitante. Según sea necesario, se deberá recomendar a los pacientes que eviten la exposición a factores de riesgo potenciales para la infección. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmunitaria celular. Los datos experimentales demuestran que TNF α es esencial para la eliminación de infecciones intracelulares. La experiencia clínica demuestra que en algunos pacientes tratados con infliximab están comprometidas las defensas del paciente frente a la infección. Debería tenerse en cuenta que la supresión de TNF α puede ocultar síntomas de infección como fiebre. La detección precoz de cuadros clínicos atípicos de infecciones graves y de cuadros clínicos típicos de infecciones raras e inusuales es esencial para minimizar retrasos en el diagnóstico y tratamiento. Los pacientes que estén utilizando antagonistas del TNF son más sensibles a padecer infecciones graves. Se han observado tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida septicemia y neumonía, fúngicas invasivas, víricas, y otras infecciones oportunistas en pacientes tratados con infliximab. Algunas de estas infecciones han tenido desenlace mortal; las infecciones oportunistas notificadas con mayor frecuencia con un índice de mortalidad >5 % incluyen neumocistiasis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis. Aquellos pacientes que desarrollen una nueva infección cuando están en tratamiento con Inflectra, deben estar estrechamente monitorizados y someterse a una completa evaluación diagnóstica. Si el paciente desarrolla una nueva infección grave o septicemia, se debe suspender la administración de Inflectra e iniciarse la terapia antimicrobiana o antifúngica adecuada hasta que la infección esté controlada. **Tuberculosis.** Se han notificado casos de tuberculosis activa en pacientes que recibieron infliximab. Se ha observado que en la mayoría de estas notificaciones la tuberculosis fue extrapulmonar, presentándose como enfermedad local o diseminada. Antes de iniciar el tratamiento con Inflectra, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de infección tuberculosa activa e inactiva ('latente'). Esta evaluación deberá incluir una detallada historia clínica con antecedentes personales de tuberculosis o posible contacto previo con la enfermedad y terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deberán realizar en todos los pacientes pruebas de detección adecuadas, esto es prueba cutánea de la tuberculina y radiografía de tórax aplicando las recomendaciones locales. Se recomienda anotar en la tarjeta de alerta para el paciente la realización de estas pruebas. Se recuerda a los médicos el riesgo de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos. Si se diagnostica una tuberculosis activa, no debe iniciarse el tratamiento con Inflectra (ver "Contraindicaciones"). Si se sospecha tuberculosis latente, se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis. En todas las situaciones que se describen a continuación, se debe considerar muy cuidadosamente la relación beneficio/riesgo de la terapia con Inflectra. Si se diagnostica una tuberculosis inactiva ('latente'), se debe iniciar un tratamiento para la tuberculosis latente con terapia frente a la tuberculosis antes de iniciar Inflectra, de acuerdo con las recomendaciones locales. Se debe considerar la terapia frente a la tuberculosis antes del inicio de Inflectra en pacientes que presentan varios o importantes factores de riesgo de tuberculosis y una prueba negativa para tuberculosis latente. Se debe considerar también la utilización de terapia frente a la tuberculosis antes del inicio del tratamiento con Inflectra en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa en los que no se puede confirmar un curso adecuado de tratamiento. Se han notificado algunos casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con infliximab durante y después del tratamiento para la tuberculosis latente. Se deben dar instrucciones a todos los pacientes para que consulten con su médico si aparecieran signos/síntomas indicativos de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento con Inflectra. **Infecciones fúngicas invasivas.** En los pacientes tratados con Inflectra, se debe sospechar una infección fúngica invasiva como la aspergilosis, candidiasis, neumocistosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis ante la aparición de una enfermedad sistémica grave, y se debe consultar a un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas invasivas en una fase temprana de la investigación de estos pacientes. Las infecciones fúngicas invasivas se pueden presentar diseminadas más que en forma localizada, y las pruebas de antígenos y anticuerpos pueden ser negativas en algunos pacientes con una infección activa. Se debe considerar la adecuada terapia empírica antifúngica al mismo tiempo que se realiza un estudio diagnóstico teniendo en cuenta tanto el riesgo de una infección fúngica grave como los riesgos de una terapia antifúngica. En el caso de pacientes que hayan residido o viajado a regiones donde las infecciones fúngicas invasivas como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas, deben evaluarse cuidadosamente los riesgos y los beneficios del tratamiento con Inflectra antes de iniciar dicho tratamiento. **Enfermedad de Crohn fistulizante.** Los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante con fistulas supurativas agudas no deben iniciar la terapia con Inflectra hasta que se haya eliminado la fuente de la posible infección, concretamente el absceso (ver "Contraindicaciones"). **Reactivación de la hepatitis B (VHB).** Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes que recibieron un antagonista TNF incluyendo infliximab, y que son portadores crónicos de este virus. Algunos casos tuvieron desenlace mortal. Los pacientes deben hacerse la prueba de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con Inflectra. En aquellos pacientes que den positivo a la prueba de infección por VHB, se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Los portadores del VHB que precisen tratamiento con Inflectra deben estar estrechamente controlados en cuanto a signos y síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento, y durante los meses siguientes a la finalización del tratamiento. No se dispone de suficientes datos sobre el tratamiento de pacientes portadores de VHB con terapia antiviral conjuntamente con antagonistas TNF para evitar la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con Inflectra e iniciar terapia antiviral eficaz con un tratamiento de soporte adecuado. **Acontecimientos hepatobiliares.** Durante la experiencia postcomercialización de infliximab, se han observado casos muy raros de ictericia y de hepatitis no infecciosa, algunos con características de hepatitis autoinmune. Se han producido casos aislados de fallo hepático que resultaron en trasplante hepático o muerte. Los pacientes con signos o síntomas de disfunción hepática deberán ser evaluados en cuanto a signos de daño hepático. Si se desarrolla ictericia y/o elevaciones de ALT \geq 5 veces el límite superior de la normalidad, se deberá interrumpir Inflectra, y se deberá realizar una minuciosa investigación de la alteración. **Administración concomitante de inhibidor de TNF-alfa y anakinra.** Se observaron infecciones graves y neutropenia en ensayos clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro antagonista del TNF α , etanercept, sin beneficio clínico añadido comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los acontecimientos adversos observados con la terapia de combinación etanercept y anakinra, pueden aparecer toxicidades similares también con la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF α . Por tanto, no se recomienda la combinación de Inflectra y anakinra. **Administración concomitante de inhibidor de TNF-alfa y abatacept.** En los ensayos clínicos, la administración conjunta de antagonistas del TNF y abatacept se ha asociado con un incremento en el riesgo de infecciones, incluidas infecciones graves en comparación con la administración de antagonistas del TNF en monoterapia, sin incremento en el beneficio clínico. No se recomienda la combinación de Inflectra y abatacept. **Administración concomitante con otras terapias biológicas.** No hay información suficiente relativa al uso concomitante de infliximab con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que infliximab. No se recomienda el uso concomitante de infliximab con estos medicamentos biológicos debido a la posibilidad de un aumento del riesgo de infección y otras interacciones farmacológicas potenciales. **Cambio entre FAME biológicos.** Se debe tener cuidado y los pacientes deben ser monitorizados cuando se cambia de un medicamento biológico a otro, ya que la superposición de la actividad biológica puede aumentar todavía más el riesgo de acontecimientos adversos, incluida la infección. **Vacunas de microorganismos vivos/agentes infecciosos terapéuticos.** En pacientes que están recibiendo terapia anti-TNF, los datos disponibles sobre la respuesta a la vacunación con vacunas de microorganismos vivos o sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos son. El uso de vacunas de microorganismos vivos puede producir infecciones, incluso diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de vacunas de microorganismos vivos con Inflectra. Otros usos de los agentes infecciosos terapéuticos como bacterias vivas atenuadas (por ejemplo, la instilación en vejiga de BCG para el tratamiento del cáncer) pueden producir infecciones, incluso diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de terapias con agentes infecciosos terapéuticos con Inflectra. **Procesos autoinmunes.** La deficiencia relativa de TNF α que causa la terapia anti-TNF puede dar como resultado el comienzo de un proceso autoinmune. Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome lupoiide después del tratamiento con

Inflixtra y es positivo para anticuerpos frente ADN bicatenario, no se debe dar un tratamiento posterior con Inflectra (ver "Reacciones adversas"). **Trastornos neurológicos.** El uso de antagonistas del TNF, como infliximab, ha sido asociado con casos de nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, incluida la esclerosis múltiple y enfermedades desmielinizantes periféricas, incluido el síndrome de Guillain-Barré. En pacientes con enfermedades desmielinizantes preexistentes o de reciente aparición, se deberán considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos del tratamiento con un anti-TNF antes del inicio de la terapia con Inflectra. Si estos trastornos se desarrollan se debe considerar la interrupción del tratamiento con Inflectra. **Neoplasias y trastornos linfoproliferativos.** En los ensayos clínicos controlados de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias incluyendo linfoma entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con los pacientes control. Durante los ensayos clínicos de infliximab en todas las indicaciones aprobadas, la incidencia de linfoma en pacientes tratados con infliximab fue superior a la esperada en la población general, pero la aparición de linfoma fue rara. Durante la fase postcomercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Existe un mayor riesgo basal de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide (con enfermedad inflamatoria de larga duración y de alta actividad), lo que complica la estimación del riesgo. En un ensayo clínico preliminar en el cual se evaluaba el uso de infliximab en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a severa, se notificaron más neoplasias en los pacientes tratados con infliximab en comparación con los pacientes control. Todos los pacientes tenían un historial de tabaquismo importante. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento de pacientes con riesgo elevado de neoplasia por tabaquismo importante. Con los conocimientos actuales, no puede ser excluido un riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un agente bloqueante del TNF (ver sección "Reacciones adversas"). Se debe tener precaución al considerar la terapia con bloqueantes del TNF en pacientes con historia de neoplasia o cuando se considere la continuidad del tratamiento en pacientes que desarrollen neoplasia. También se deberá tener precaución en pacientes con psoriasis y con una historia clínica de terapia inmunosupresora amplia o tratamiento prolongado con PUVA. Durante la fase postcomercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio de la terapia ≤ 18 años), incluyendo infliximab. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos se correspondían con distintas neoplasias incluidas neoplasias raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No puede excluirse el riesgo de desarrollo de neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF. Durante la fase postcomercialización se han notificado casos de linfoma de células T hepatoesplénico (HSTCL) en pacientes tratados con bloqueantes del TNF, incluido infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T hepatoesplénico, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente puede provocar la muerte. Casi todos los pacientes habían recibido un tratamiento con AZA o 6-MP concomitante o inmediatamente antes de un bloqueante del TNF. La gran mayoría de los casos con infliximab han ocurrido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayor parte de los casos se registraron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP con infliximab debe considerarse cuidadosamente. El riesgo de desarrollo de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con Inflectra no puede excluirse (ver "Reacciones adversas"). Se ha notificado melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido infliximab (ver "Reacciones adversas"). Se recomiendan exámenes periódicos de la piel, especialmente en los pacientes con factores de riesgo para cáncer de piel. Todos los pacientes con colitis ulcerosa que presentan un riesgo elevado de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución o colangitis esclerosante primaria), o que han presentado historia previa de displasia o carcinoma de colon deberán someterse a una revisión a intervalos regulares para el diagnóstico de displasia, antes de la terapia y a lo largo del curso de su enfermedad. Esta evaluación deberá incluir colonoscopia y biopsia según recomendaciones locales. Con los datos actuales se desconoce si el tratamiento con infliximab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon (ver "Reacciones adversas"). Como no se ha establecido la posibilidad de aumento del riesgo de desarrollar cáncer en pacientes con displasia de nuevo diagnóstico tratados con infliximab, se deberá revisar cuidadosamente el riesgo y los beneficios para los pacientes y se deberá considerar la interrupción del tratamiento. **Insuficiencia cardíaca.** Inflectra deberá utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (grado I/II según la clasificación NYHA). Los pacientes deberán ser controlados estrechamente y no se deberá continuar el tratamiento con Inflectra en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (ver "Contraindicaciones" y "Reacciones adversas"). **Reacciones hematológicas.** Se han notificado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido infliximab. Se recomendará a todos los pacientes que busquen asistencia médica inmediatamente si desarrollan signos y presentan síntomas de discrasias sanguíneas (por ejemplo fiebre persistente, hemorragia, cardenales, palidez). Se debe considerar interrumpir la administración de Inflectra en pacientes en los cuales se confirmen alteraciones hematológicas significativas. **Otros.** La experiencia sobre la seguridad del tratamiento con infliximab en pacientes que se han sometido a intervenciones quirúrgicas, incluyendo artroplastia, es limitada. Si se planea una intervención quirúrgica se deberá tener en cuenta la larga semivida de infliximab. El paciente que requiera cirugía durante el tratamiento con Inflectra deberá ser controlado estrechamente en cuanto a infecciones, y se deberán tomar las acciones adecuadas. La ausencia de respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de estenosis fibrótica establecida que puede requerir tratamiento quirúrgico. No hay evidencias de que infliximab empeore o provoque estenosis fibrótica. **Poblaciones especiales.** **Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).** La incidencia de infecciones graves en pacientes de más de 65 años de edad tratados con infliximab fue mayor que en aquellos pacientes menores de 65 años de edad, algunos con un desenlace mortal. Se deberá prestar una atención especial al riesgo de infección al tratar a los pacientes de edad avanzada (ver "Contraindicaciones" y "Reacciones adversas"). **Población pediátrica.** **Infecciones.** En los ensayos clínicos, las infecciones se han comunicado en una mayor proporción en pacientes pediátricos comparados con pacientes adultos (ver "Contraindicaciones" y "Reacciones adversas"). **Vacunaciones.** Se recomienda que los pacientes pediátricos lleven al día, siempre que sea posible, todas las vacunas correspondientes al calendario de vacunación actual antes de iniciar el tratamiento con Inflectra. **Neoplasias y trastornos linfoproliferativos.** Durante la fase postcomercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio de la terapia ≤ 18 años), incluyendo infliximab. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos se correspondían con distintas neoplasias incluidas neoplasias raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No puede excluirse el riesgo de desarrollo de neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF. Durante la fase postcomercialización se han notificado casos de linfomas de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con bloqueantes del TNF, incluido infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T hepatoesplénico, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente puede provocar la muerte. Casi todos los pacientes habían recibido un tratamiento con AZA o 6-MP concomitante o inmediatamente antes de un bloqueante del TNF. La gran mayoría de los casos con infliximab han ocurrido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y en la mayoría de los casos se registraron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP con infliximab debe considerarse cuidadosamente. El riesgo de desarrollo de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con Inflectra no puede excluirse (ver "Contraindicaciones" y "Reacciones adversas"). **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se han realizado estudios de interacciones. En pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, hay indicios de que el uso concomitante de metotrexato y otros inmunomoduladores reducen la formación de anticuerpos frente a infliximab y aumenta las concentraciones plasmáticas de infliximab. Sin embargo, los resultados son inciertos por limitaciones en los métodos utilizados para el análisis sérico de infliximab y anticuerpos frente a infliximab. Los corticosteroides no parecen afectar la farmacocinética de infliximab de forma clínicamente relevante. No se recomienda la combinación de Inflectra con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que Inflectra, incluidas anakinra y abatacept (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). No se recomienda la administración simultánea de vacunas vivas y Inflectra (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). No se recomienda la administración simultánea de agentes infecciosos terapéuticos y Inflectra (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Fertilidad, embarazo y lactancia.** **Mujeres en edad fértil.** Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticonceptivos adecuados para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento con Inflectra. **Embarazo.** La moderada cifra de embarazos expuestos a infliximab estudiados de forma prospectiva y con desenlace conocido (aproximadamente 450), incluyendo un número limitado de embarazos expuestos a infliximab durante el primer trimestre (aproximadamente 230), no indican efectos inesperados sobre el desenlace del embarazo. Debido a su inhibición del TNF α , la administración de infliximab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmunitaria normal en el recién nacido. En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo embrionario llevado a cabo en ratón que utiliza un anticuerpo análogo que selectivamente inhibe la actividad funcional del TNF α del ratón, no hubo indicación de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad (ver "Propiedades farmacológicas", ficha técnica completa). La experiencia clínica disponible es muy limitada para excluir un riesgo, y por lo tanto, no se recomienda la administración de infliximab durante el embarazo. Infliximab atraviesa la placenta y se ha detectado hasta 6 meses en el suero de los bebés nacidos de mujeres tratadas con infliximab durante el embarazo. Por lo tanto, estos niños pueden tener un mayor riesgo de infección. No se recomienda la administración de vacunas vivas a los bebés expuestos a infliximab en el útero durante los 6 meses después de la última infusión de infliximab de la madre durante el embarazo (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo" e "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción"). **Lactancia.** Se desconoce si infliximab es excretado en la leche materna o si se absorbe sistémicamente después de la ingestión. Como las inmunoglobulinas humanas se excretan en la leche, las mujeres no deben dar el pecho durante al menos 6 meses después del tratamiento con Inflectra. **Fertilidad.** No hay datos preclínicos suficientes para formular conclusiones sobre los efectos de infliximab en la fertilidad y en la función reproductiva general (ver "Propiedades farmacológicas", ficha técnica completa). **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Inflectra sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Pueden producirse mareos tras la administración de Inflectra (ver "Reacciones adversas"). **Reacciones adversas.** **Resumen del perfil de seguridad.** En los ensayos clínicos, la reacción adversa al medicamento (RAM) más frecuente fue la infección del tracto respiratorio superior, que se produjo en el 25,3 % de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 16,5 % de los pacientes tratados con placebo. Las RAM más graves asociadas con el uso de bloqueantes del TNF notificadas con infliximab son reactivación del VHB, insuficiencia cardíaca congestiva, infecciones graves (como septicemia, infecciones oportunistas y tuberculosis), enfermedad del suero (reacciones de hipersensibilidad retardada), reacciones hematológicas, el lupus eritematoso sistémico/síndrome pseudolúpico, enfermedades desmielinizantes, acontecimientos hepatobiliares, linfomas, linfoma de células T hepatoesplénico (HSTCL), leucemia, carcinoma de células de Merkel, melanoma, neoplasias pediátricas, sarcoidosis/reacción similar a sarcoidosis, abscesos intestinales o perianales (en la enfermedad de Crohn), y reacciones graves a la perfusión (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). A continuación, se enumeran las RAM basadas en los resultados de los ensayos clínicos así como las notificadas durante el periodo de postcomercialización, pudiendo alguna de ellas llegar a ser mortal. En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Reacciones adversas en ensayos clínicos y a partir de la experiencia postcomercialización.** **Infecciones e infestaciones.** Muy frecuentes: Infección vírica (por ejemplo influenza, infección por herpes virus). Frecuentes: Infecciones bacterianas (por ejemplo septicemia, celulitis, abscesos). Poco frecuentes: Tuberculosis, infecciones fúngicas (por ejemplo candidiasis). Raras: Meningitis, infecciones oportunistas (tales como infecciones fúngicas invasivas [neumocistosis, histoplasmosis, aspergilosis, coccidioidomycosis, criptococosis, blastomycosis], infecciones bacterianas [micobacterianas atípicas, listeriosis, salmonelosis] e infecciones víricas [citomegalovirus]), infecciones parasitarias, reactivación de la hepatitis B. **Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos).** Raras: Linfoma, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemia, melanoma. Frecuencia no conocida: Linfoma de células T hepatoesplénico (principalmente en adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), carcinoma de células de Merkel. **Trastornos de la sangre y del sistema linfático.** Frecuentes: Neutropenia, leucopenia, anemia, linfadenopatía. Poco frecuentes: Trombocitopenia, linfopenia, linfocitosis. Raras: Agranulocitosis, púrpura trombótica trombocitopénica, pancitopenia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática. **Trastornos del sistema inmunológico.** Frecuentes: Síntoma alérgico respiratorio. Poco frecuentes: Reacción anafiláctica, síndromes pseudolúpicos, enfermedad del suero o reacción similar a la enfermedad del suero. Raros: Shock anafiláctico, vasculitis, reacción similar a sarcoidosis. **Trastornos psiquiátricos.** Frecuentes: Depresión, insomnio. Poco frecuentes: Amnesia, agitación,

confusión, somnolencia, nerviosismo. Raros: Apatía. *Trastornos del sistema nervioso*. Muy frecuentes: Cefalea. Frecuentes: Vértigo, mareo, hipoestesia, parestesia. Poco frecuentes: Crisis convulsivas, neuropatías. Raros: Mielitis transversa, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central (enfermedad similar a la esclerosis múltiple y la neuritis óptica), enfermedades desmielinizantes periféricas (como el síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuropatía motora multifocal). *Trastornos oculares*. Frecuentes: Conjuntivitis. Poco frecuentes: Queratitis, edema periorbitario, orzuelo. Raros: Endoftalmitis. Frecuencia no conocida: Pérdida visual transitoria ocurrida durante o en las dos horas después de la perfusión. *Trastornos cardíacos*. Frecuentes: Taquicardia, palpitaciones. Poco frecuentes: Fallo cardíaco (nuevo o empeoramiento), arritmia, síncope, bradicardia. Raros: Cianosis, derrame pericárdico. Frecuencia no conocida: Isquemia de miocardio/infarto de miocardio ocurrido durante o en las dos horas después de la perfusión. *Trastornos vasculares*. Frecuentes: Hipotensión, hipertensión, equimosis, sofocos, enrojecimiento facial. Poco frecuentes: Isquemia periférica, tromboflebitis, hematoma. Raros: Insuficiencia circulatoria, ptequias, vasoespasmos. *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*. Muy frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior, sinusitis. Frecuentes: Infección del tracto respiratorio inferior (por ejemplo bronquitis, neumonía), disnea, epistaxis. Poco frecuentes: Edema pulmonar, broncoespasmo, pleuresía, derrame pleural. Raros: Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo enfermedad de progresión rápida, fibrosis pulmonar y neumonitis). *Trastornos gastrointestinales*. Muy frecuentes: Dolor abdominal, náusea. Frecuentes: Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dispepsia, reflujo gastroesofágico, estreñimiento. Poco frecuentes: Perforación intestinal, estenosis intestinal, diverticulitis, pancreatitis, queratitis. *Trastornos hepatobiliares*. Frecuentes: Función hepática anormal, elevación de transaminasas. Poco frecuentes: Hepatitis, daño hepatocelular, colestasis. Raros: Hepatitis autoinmune, ictericia. Frecuencia no conocida: Fallo hepático. *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*. Frecuentes: Nueva aparición o empeoramiento de psoriasis, incluyendo psoriasis pustular (principalmente palmar y plantar), urticaria, erupción, prurito, hiperhidrosis, sequedad cutánea, dermatitis fúngica, eczema, alopecia. Poco frecuentes: Erupción vesicular, onicomicosis, seborrea, rosácea, papiloma cutáneo, hiperqueratosis, pigmentación anormal de la piel. Raros: Necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, furunculosis. Frecuencia no conocida: Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis. *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*. Frecuentes: Artralgias, mialgia, dolor de espalda. *Trastornos renales y urinarios*. Frecuentes: Infección del tracto urinario. Poco frecuentes: Pielonefritis. *Trastornos del aparato reproductor y de la mama*. Poco frecuentes: Vaginitis. *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*. Muy frecuentes: Reacción relacionada con la perfusión, dolor. Frecuentes: Dolor torácico, fatiga, fiebre, reacción en el punto de inyección, escalofríos, edema. Poco frecuentes: Alteraciones en la cicatrización. Raros: Lesión granulomatosa. *Exploraciones complementarias*. Poco frecuentes: Autoanticuerpos positivos. Raras: Alteraciones del complemento. Reacciones relacionadas con la perfusión. En los ensayos clínicos se definió una reacción relacionada con la perfusión como cualquier acontecimiento adverso que se produzca durante una perfusión o en 1 hora después de la perfusión. En los ensayos clínicos en Fase III, el 18 % de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 5 % de los pacientes tratados con placebo experimentaron una reacción relacionada con la perfusión. En general, una mayor proporción de pacientes que recibieron infliximab en monoterapia experimentaron una reacción relacionada con la perfusión en comparación con los pacientes que recibieron infliximab con inmunomoduladores concomitantes. Aproximadamente el 3 % de los pacientes interrumpió el tratamiento por reacciones relacionadas con la perfusión y todos los pacientes se recuperaron con o sin necesidad de tratamiento. De los pacientes tratados con infliximab que tuvieron una reacción a la perfusión durante el período de inducción, hasta la semana 6, el 27 % experimentaron una reacción a la perfusión durante el período de mantenimiento, de la semana 7 a la semana 54. De los pacientes que no tuvieron una reacción a la perfusión durante el período de inducción, el 9 % experimentaron una reacción a la perfusión durante el período de mantenimiento. En un ensayo clínico en pacientes con artritis reumatoide (ASPIRE), las tres primeras perfusiones fueron administradas durante 2 horas. Se permitió reducir la duración de las perfusiones posteriores a no menos de 40 minutos en pacientes que no experimentaron reacciones graves a la perfusión. En este ensayo, el sesenta y seis por ciento de los pacientes (686 de un total de 1.040) recibieron al menos una perfusión de duración reducida de 90 minutos o menos, y el 44 % de los pacientes (454 de un total de 1.040) recibieron al menos una perfusión de duración reducida de 60 minutos o menos. De los pacientes tratados con infliximab que recibieron al menos una perfusión de duración reducida, se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 15 % de los pacientes y reacciones graves a la perfusión en el 0,4 % de los pacientes. En un ensayo clínico en pacientes con enfermedad de Crohn (SONIC), las reacciones relacionadas con la perfusión se produjeron en el 16,6 % (27/163) de los pacientes que recibieron infliximab en monoterapia, en el 5 % (9/179) de los pacientes que recibieron infliximab en combinación con AZA, y en el 5,6 % (9/161) de los pacientes que recibieron AZA en monoterapia. Se produjo una reacción grave a la perfusión (<1 %) en un paciente que recibía infliximab en monoterapia. En la experiencia postcomercialización, los casos de reacciones anafilácticas, incluido el edema laríngeo/faríngeo y el broncoespasmo severo, y las crisis convulsivas se han asociado con la administración de infliximab. También se han notificado casos extremadamente raros de pérdida visual transitoria e isquemia/infarto de miocardio ocurridos durante o en las dos horas después de la perfusión de infliximab (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Reacciones a la perfusión tras la readministración de infliximab. Se diseñó un ensayo clínico en pacientes con psoriasis de moderada a grave para evaluar la eficacia y seguridad de una terapia de mantenimiento a largo plazo frente a la readministración con un régimen de inducción de infliximab (máximo cuatro infusiones en las semanas 0, 2, 6 y 14) tras una exacerbación de la enfermedad. Los pacientes no recibieron ninguna terapia inmunosupresora concomitante. En el brazo de readministración, el 4 % de los pacientes (8/219) experimentaron una reacción grave a la perfusión frente a <1 % (1/222) en terapia de mantenimiento. La mayoría de las reacciones graves a la perfusión ocurrieron en la semana 2, durante la segunda perfusión. El intervalo entre la última dosis de mantenimiento y la primera dosis de una nueva inducción osciló entre 35-231 días. Los síntomas incluyeron, aunque no se limitaron a, disnea, urticaria, edema facial e hipotensión. En todos los casos, se suspendió la administración de infliximab y/o se inició otro tratamiento con una total resolución de los signos y síntomas. Hipersensibilidad tardía. En ensayos clínicos, las reacciones de hipersensibilidad tardía han sido poco frecuentes y se han producido tras intervalos libres de infliximab menores de 1 año. En los estudios en psoriasis, las reacciones de hipersensibilidad tardía se produjeron temprano en el curso de tratamiento. Los signos y síntomas incluyeron mialgia y/o artralgias con fiebre y/o rash, y algunos pacientes experimentaron prurito, edema facial, de la mano o labial, disfagia, urticaria, dolor de garganta y cefalea. No existen suficientes datos sobre la incidencia de reacciones de hipersensibilidad tardía tras intervalos libres de infliximab de más de 1 año, pero datos limitados de los ensayos clínicos sugieren un incremento del riesgo de hipersensibilidad tardía a medida que aumenta el intervalo libre de infliximab (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). En un ensayo clínico de 1 año de duración con perfusiones repetidas en pacientes con enfermedad de Crohn (estudio ACCENT I), la incidencia de reacciones de tipo enfermedad del suero fue del 2,4 %. Inmunogenicidad. Los pacientes que desarrollaron anticuerpos frente a infliximab tuvieron más probabilidades (aproximadamente 2-3 veces) de desarrollar reacciones relacionadas con la perfusión. El empleo concomitante de agentes inmunosupresores pareció reducir la frecuencia de reacciones relacionadas con la perfusión. En ensayos clínicos que emplean dosis únicas y múltiples de infliximab en intervalos de 1 a 20 mg/kg, los anticuerpos frente a infliximab se detectaron en el 14 % de los pacientes con alguna terapia inmunosupresora y en el 24 % de los pacientes sin terapia inmunosupresora. En pacientes con artritis reumatoide que recibieron las dosis recomendadas de tratamiento de repetición con metotrexato, el 8 % de los pacientes desarrollaron anticuerpos frente a infliximab. En los pacientes con artritis psoriásica que recibieron 5 mg/kg con y sin metotrexato, se produjeron anticuerpos en el 15 % de todos los pacientes (se produjeron anticuerpos en el 4 % de los pacientes que recibieron metotrexato y en el 26 % de los pacientes que no recibieron metotrexato al comienzo del tratamiento). En los pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron tratamiento de mantenimiento, se produjeron anticuerpos frente a infliximab en el 3,3 % de los pacientes que recibieron inmunosupresores y en el 13,3 % de los pacientes que no recibieron inmunosupresores. La incidencia de anticuerpos se multiplicó por 2-3 veces en pacientes tratados episódicamente. Debido a limitaciones metodológicas, un análisis negativo no excluyó la presencia de anticuerpos frente a infliximab. En algunos pacientes que desarrollaron títulos altos de anticuerpos frente a infliximab se evidenció una reducción de la eficacia. En pacientes con psoriasis tratados con infliximab en régimen de mantenimiento con ausencia de inmunomoduladores concomitantes, aproximadamente el 28 % desarrolló anticuerpos frente a infliximab (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo" "Reacciones a la perfusión e hipersensibilidad"). Infecciones. En pacientes tratados con infliximab se han observado tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida septicemia y neumonía, fúngicas invasivas, víricas, y otras infecciones oportunistas. Algunos de estas infecciones han tenido desenlace mortal; las infecciones oportunistas notificadas con mayor frecuencia con un índice de mortalidad >5 % incluyen neumocistiasis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). En ensayos clínicos, un 36 % de los pacientes tratados con infliximab fueron tratados por infecciones en comparación con un 25 % de los pacientes tratados con placebo. En ensayos clínicos en artritis reumatoide, la incidencia de infecciones graves, incluida neumonía, fue superior en pacientes tratados con infliximab más metotrexato que en los tratados solamente con metotrexato especialmente a dosis de 6 mg/kg o superiores (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). En las notificaciones espontáneas de postcomercialización, las infecciones son los acontecimientos adversos graves más frecuentes. Algunos de los casos han tenido unas consecuencias mortales. Casi el 50 % de las muertes notificadas se han asociado a infección. Se han notificado (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo") casos de tuberculosis, algunas veces mortal, incluyendo tuberculosis miliar y tuberculosis con localización extrapulmonar. Neoplasias y alteraciones linfoproliferativas. En ensayos clínicos con infliximab en los que se trataron 5.780 pacientes, que representaban 5.494 años-paciente, se detectaron 5 casos de linfomas y 26 neoplasias que no fueron linfoma, en comparación con ningún linfoma y 1 neoplasia que no fue linfoma, detectados entre los 1.600 pacientes tratados con placebo, representando 941 años-paciente. En el seguimiento de la seguridad a largo plazo en los ensayos clínicos con infliximab, de hasta 5 años, representando 6.234 años-paciente (3.210 pacientes), se notificaron 5 casos de linfoma y 38 casos de neoplasias que no fueron linfoma. Se han notificado casos de neoplasias, incluidos linfomas, en la fase postcomercialización (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). En un ensayo clínico preliminar que incluía pacientes con EPOC, de moderada a severa, que eran fumadores habituales o antiguos fumadores, se trataron 157 pacientes adultos con infliximab a dosis similares a las utilizadas en artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. Nueve de estos pacientes desarrollaron neoplasias, incluido 1 linfoma. La duración media de seguimiento fue de 0,8 años (incidencia 5,7 % [IC del 95 % 2,65 % - 10,6 %]). Se notificó una neoplasia entre 77 pacientes control (duración media de seguimiento 0,8 años; incidencia 1,3 % [IC del 95 % 0,03 % - 7,0 %]). La mayoría de las neoplasias se desarrollaron en el pulmón o en cabeza y cuello. Además, se han notificado en la fase de postcomercialización casos raros de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con infliximab que en su gran mayoría ocurrieron en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, y la mayor parte fueron adolescentes o adultos jóvenes (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Insuficiencia cardíaca. En un estudio en Fase II enfocado a evaluar infliximab en la insuficiencia cardíaca congestiva, se observó en pacientes tratados con infliximab una mayor incidencia de mortalidad debida al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, especialmente en aquellos tratados con la dosis más alta de 10 mg/kg (esto es, dos veces la dosis máxima aprobada). En este ensayo 150 pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de grado III-IV según la clasificación NYHA (fracción de eyección ventricular izquierda \leq 35 %) fueron tratados con 3 perfusiones de infliximab 5 mg/kg, 10 mg/kg o placebo durante 6 semanas. A las 38 semanas, 9 de 101 pacientes tratados con infliximab (2 a 5 mg/kg y 7 a 10 mg/kg) murieron en comparación con una muerte de entre 49 pacientes tratados con placebo. En pacientes que toman infliximab ha habido notificaciones postcomercialización de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, con y sin factores precipitantes identificables. También ha habido notificaciones postcomercialización raras de insuficiencia cardíaca de nueva aparición, incluyendo insuficiencia cardíaca en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida. Algunos de estos pacientes eran menores de 50 años de edad. Acontecimientos hepatobiliares. En ensayos clínicos, se han observado elevaciones leves o moderadas de ALT y AST en pacientes que recibían infliximab, sin progresión a daño hepático severo. Se han observado elevaciones de ALT \geq 5 x Límite Superior de la Normalidad (LSN) (ver tabla 1). Se observaron elevaciones de aminotransferasas (ALT más frecuente que AST) en mayor proporción en pacientes que recibieron infliximab que en controles, tanto cuando se administró infliximab en monoterapia como cuando se utilizó en combinación con otros agentes inmunosupresores. La mayoría de las alteraciones de las aminotransferasas fueron pasajeras; no obstante, un pequeño número de pacientes experimentó elevaciones más prolongadas. En general, los pacientes que desarrollaron elevaciones de ALT y AST fueron asintomáticos, y las alteraciones disminuyeron o desaparecieron, tanto con una continuación o interrupción del tratamiento con infliximab, como modificando la terapia concomitante. Durante la vigilancia postcomercialización, se han notificado casos muy raros de ictericia y hepatitis, algunos con características de hepatitis autoinmune, en pacientes que recibieron infliximab (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Anticuerpos antinucleares (ANA)/Anticuerpos

anti-ADN bicatenario (dsDNA): En ensayos clínicos aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con infliximab que fueron negativos para ANA en la visita basal desarrollaron positividad para ANA durante el estudio en comparación con aproximadamente una quinta parte de los pacientes tratados con placebo. Se detectaron anticuerpos anti-dsDNA por primera vez en aproximadamente el 17 % de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 0 % de los pacientes tratados con placebo. En la última evaluación, el 57 % de los pacientes tratados con infliximab permaneció positivo para anti-dsDNA. Los casos de lupus y pseudolupus, sin embargo, siguen siendo poco frecuentes (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Población pediátrica. Pacientes con artritis reumatoide juvenil.**

Tabla I. Proporción de pacientes con aumento de la actividad de ALT en ensayos clínicos

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

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

Se estudió infliximab en un ensayo clínico con 120 pacientes (intervalo de edad: 4-17 años) con artritis reumatoide juvenil activa a pesar de estar en tratamiento con metotrexato. Los pacientes recibieron 3 o 6 mg/kg de infliximab como régimen de inducción de 3 dosis (semanas 0, 2, 6 o semanas 14, 16, 20 respectivamente) seguido de terapia de mantenimiento cada 8 semanas, en combinación con metotrexato. **Reacciones a la perfusión.** Las reacciones a la perfusión se produjeron en el 35 % de los pacientes con artritis reumatoide juvenil que recibieron 3 mg/kg en comparación con el 17,5 % de los pacientes que recibieron 6 mg/kg. En el grupo de 3 mg/kg de infliximab, 4 de un total de 60 pacientes presentaron reacciones graves a la perfusión y 3 pacientes notificaron una posible reacción anafiláctica (2 de ellas figuraron entre las reacciones graves a la perfusión). En el grupo de 6 mg/kg, 2 de un total de 57 pacientes presentaron reacción grave a la perfusión, uno de los cuales presentó una posible reacción anafiláctica (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Inmunogenicidad.** Se desarrollaron anticuerpos frente a infliximab en el 38 % de los pacientes que recibieron 3 mg/kg en comparación con el 12 % de los pacientes que recibieron 6 mg/kg. Los títulos de anticuerpos fueron notablemente superiores para el grupo de 3 mg/kg en comparación con el grupo de 6 mg/kg. **Infecciones.** Se produjeron infecciones en el 68 % (41/60) de los niños que recibieron 3 mg/kg a lo largo de 52 semanas, en el 65 % (37/57) de los niños que recibieron 6 mg/kg de infliximab durante 38 semanas y en el 47 % (28/60) de los niños que recibieron placebo a lo largo de 14 semanas (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn.** Las siguientes reacciones adversas se notificaron más frecuentemente en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn que participaron en el ensayo REACH (ver sección "Propiedades farmacológicas", ficha técnica completa) que en pacientes adultos con enfermedad de Crohn: anemia (10,7 %), sangre en heces (9,7 %), leucopenia (8,7 %), enrojecimiento facial (8,7 %), infección vírica (7,8 %), neutropenia (6,8 %), fractura ósea (6,8 %), infección bacteriana (5,8 %) y reacción alérgica en el tracto respiratorio (5,8 %). A continuación se comentan otras consideraciones especiales. **Reacciones relacionadas con la perfusión.** En REACH, el 17,5 % de los pacientes aleatorizados experimentaron 1 o más reacciones a la perfusión. No se produjeron reacciones a la perfusión graves, y 2 pacientes del ensayo REACH presentaron reacciones anafilácticas que no fueron graves. **Inmunogenicidad.** Se detectaron anticuerpos frente a infliximab en 3 (2,9 %) pacientes pediátricos. **Infecciones.** En el ensayo REACH, se notificaron infecciones en el 56,3 % de los pacientes aleatorizados tratados con infliximab. Las infecciones se notificaron más frecuentemente en los pacientes que recibieron perfusiones cada 8 semanas que en los que recibieron perfusiones cada 12 semanas (73,6 % y 38,0%, respectivamente), mientras que las infecciones graves se notificaron en 3 pacientes del grupo de tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas y en 4 pacientes del grupo de tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas. Las infecciones notificadas más frecuentemente fueron infección del tracto respiratorio superior y faringitis, y la infección grave notificada más frecuentemente fue el absceso. Se notificaron tres casos de neumonía (1 grave) y 2 casos de herpes zoster (ninguno fue grave). **Pacientes pediátricos con colitis ulcerosa.** En general, las reacciones adversas notificadas en los ensayos de colitis ulcerosa en pediatría (C0168T72) y en los estudios de colitis ulcerosa en adultos (ACT 1 y ACT 2) fueron generalmente coincidentes. En C0168T72, las reacciones adversas más frecuentes fueron infección del tracto respiratorio superior; faringitis, dolor abdominal, fiebre y cefalea. La reacción adversa más frecuente fue empeoramiento de la colitis ulcerosa, cuya incidencia fue mayor en pacientes con una pauta de administración cada 12 semanas frente a la pauta de administración cada 8 semanas. **Reacciones relacionadas con la perfusión.** En total, 8 (13,3 %) de 60 pacientes tratados experimentaron una o más reacciones a la perfusión, con 4 de 22 (18,2 %) del grupo de tratamiento cada 8 semanas y 3 de 23 (13,0 %) del grupo de tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas. No se notificaron reacciones graves a la perfusión. Todas las reacciones a la perfusión fueron de intensidad leve o moderada. **Inmunogenicidad.** Se detectaron anticuerpos frente a infliximab en 4 (7,7 %) pacientes hasta la semana 54. **Infecciones.** Se notificaron reacciones en 31 (51,7 %) de 60 pacientes tratados en C0168T72 y 22 (36,7 %) requirieron tratamiento antimicrobiano oral o parenteral. El porcentaje de pacientes con infecciones en C0168T72 fue similar al estudio (REACH) de la enfermedad de Crohn en pediatría pero mayor que el porcentaje en los estudios de colitis ulcerosa en adultos (ACT 1 y ACT 2). La incidencia general de infecciones en C0168T72 fue 13/22 (59 %) en el grupo de tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas y 14/23 (60,9 %) en el grupo de tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas. Las infecciones del sistema respiratorio notificadas más frecuentemente fueron infección del tracto respiratorio superior (7/60 [12 %]) y faringitis (5/60 [8 %]). Se notificaron infecciones graves en 12 (7/60) de todos los pacientes tratados. En este estudio, hubo más pacientes en el grupo de edad entre 12 y 17 años que en el grupo de edad entre 6 y 11 años (45/60 [75,0 %] frente a 15/60 [25,0 %]). Siendo el número de pacientes en cada subgrupo demasiado pequeño para sacar cualquier conclusión definitiva sobre el efecto de la edad en los acontecimientos de seguridad, hubo un porcentaje mayor de pacientes con acontecimientos adversos graves e interrupción del tratamiento debido a acontecimientos adversos en el grupo de edad menor que en el grupo de edad mayor. Si bien el porcentaje de pacientes con infecciones fue también mayor en el grupo de edad menor, en el caso de las infecciones graves, el porcentaje fue similar en los dos grupos de edad. En general, los porcentajes de acontecimientos adversos y reacciones a la perfusión fueron similares en los grupos de edad entre 6 y 11 y entre 12 y 17 años. **Experiencia postcomercialización.** Las reacciones adversas graves y espontáneas de la fase de postcomercialización con infliximab en la población pediátrica han incluido neoplasias, incluidos linfomas de células T hepatoesplénicas, alteraciones pasajeras en las enzimas hepáticas, síndromes pseudolúpicos y positividad a anticuerpos (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Reacciones adversas"). **Información adicional sobre poblaciones especiales. Pacientes de edad avanzada (≥65 años).** En los ensayos clínicos de artritis reumatoide, la incidencia de infecciones graves fue mayor en pacientes de más de 65 años tratados con infliximab y metotrexato (11,3 %) que en los pacientes menores de 65 años de edad (4,6 %). En los pacientes tratados con metotrexato solo, la incidencia de infecciones graves fue del 5,2 % en pacientes mayores de 65 años frente al 2,7 % en pacientes menores de 65 años (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **Sobredosis.** No se han notificado casos de sobredosis. Se han administrado dosis únicas de hasta 20 mg/kg sin efectos tóxicos. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes:** Sacarosa, Polisorbato 80, Dihidrogenofosfato de sodio monohidratado, Hidrogenofosfato de sodio dihidratado. **Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **Periodo de validez.** 60 meses. Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de la solución reconstituida durante 24 horas a 25°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto deberá usarse tan pronto como sea posible pero dentro de las 3 horas de la reconstitución y dilución. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación antes de su utilización son responsabilidad del usuario y no deberán sobrepasar 24 horas a 2-8 °C. **Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección "Periodo de validez". **Naturaleza y contenido del envase.** Vial de vidrio Tipo I con un tapón de goma (butilo) y un cierre de aluminio con un disco extraíble. Tamaños de envases de 1, 2, 3, 4, 5 viales. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** 1. Es necesario calcular la dosis y el número de viales de Inflectra. Cada vial de Inflectra contiene 100 mg de infliximab. También es preciso calcular el volumen total de solución reconstituida de Inflectra necesario. 2. En condiciones asépticas, se debe reconstituir cada vial de Inflectra con 10 ml de agua para preparaciones inyectables, utilizando una jeringa equipada con una aguja de calibre 21 (0,8 mm) o menor. Es preciso retirar el tapón extraíble del vial y limpiar la parte superior con una torunda de algodón empapada en alcohol al 70 %. Se debe insertar la aguja de la jeringa en el vial en el centro del tapón de goma y dirigir el agua para preparaciones inyectables hacia la pared de vidrio del vial. La solución debe removerse con suavidad mediante un movimiento rotatorio del vial para disolver el polvo. Debe evitarse la agitación prolongada o vigorosa. EL VIAL NO DEBE AGITARSE. Es posible que durante la reconstitución se forme espuma en la solución. La solución reconstituida debe reposar durante 5 minutos. La solución debe ser de incolora a amarillado claro y opalescente. En la solución pueden aparecer unas finas partículas translúcidas, ya que infliximab es una proteína. La solución no debe utilizarse si presenta partículas opacas, alteración del color u otras partículas extrañas. 3. El volumen de solución reconstituida de Inflectra necesario debe diluirse hasta 250 ml con solución para perfusión 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico. Esto puede realizarse extrayendo del frasco de vidrio o de la bolsa de perfusión de 250 ml un volumen de la solución para perfusión 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico igual al volumen de Inflectra reconstituido. El volumen de solución reconstituida de Inflectra necesario debe añadirse lentamente al frasco o bolsa de perfusión de 250 ml y mezclarse suavemente. 4. La solución para perfusión intravenosa debe administrarse durante un período no inferior al tiempo de perfusión recomendado (ver sección "Posología y forma de administración"). Debe usarse sólo un equipo para perfusión con un filtro de entrada de baja afinidad a proteínas, no pirogénico y estéril (tamaño del poro 1,2 micrómetros o menor). Como no incluye conservantes, se recomienda que la administración de la solución para perfusión intravenosa se comience lo antes posible y dentro de las 3 horas de la reconstitución y dilución. Cuando la reconstitución y dilución se realizan bajo condiciones asépticas, la solución para perfusión de Inflectra se puede utilizar dentro de las 24 horas si se conserva entre 2 °C y 8 °C. Las porciones no utilizadas de solución para perfusión intravenosa no deben conservarse para su reutilización. 5. Antes de su administración, Inflectra se debe inspeccionar visualmente en cuanto a partículas o alteración del color. No debe utilizarse si se observan partículas opacas visibles, alteración del color o partículas extrañas. 6. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Hospira UK Limited. Queensway, Royal Leamington Spa Warwickshire CV31 3RW Reino Unido. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/11/3/854/001. EU/11/3/854/002. EU/11/3/854/003. EU/11/3/854/004. EU/11/3/854/005. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización 10 de septiembre 2013. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Enero 2015. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>. **PRESENTACIONES Y PVP (IVA).** Inflectra polvo para concentrado para solución para perfusión 1 vial. CN 701881.0. PVL: 439,75 € PVP: 490,66 €. PVP (IVA) 510,29 €. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN. MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA. USO HOSPITALARIO. CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA DEL SNS.** Incluido en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud. Pueden notificarse las sospechas de reacciones adversas a la Unidad de farmacovigilancia de Hospira Productos Farmacéuticos y Hospitalarios S.L. Fax:91 6629065 o tecnicoinformatico@hospira.com



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.**