



# Farmacia HOSPITALARIA

Volumen 38. Número 2. Marzo-Abril 2014

ÓRGANO OFICIAL DE EXPRESIÓN CIENTÍFICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

Versión completa de la revista en [www.sefh.es](http://www.sefh.es) y [www.farmaciahospitalaria.grupoaulamedica.com](http://www.farmaciahospitalaria.grupoaulamedica.com)

## Editoriales

- 83 La monitorización farmacocinética como nueva herramienta para individualizar la terapia anti-TNF**  
*L. Elberdín Pazos, M. Outeda Macías, P. Salvador Garrido y M.ª I. Martín Herranz*
- 86 Recomendaciones para el uso de las redes sociales para farmacéuticos de hospital (12 consejos que deberías tener en cuenta antes de lanzarte a la red)**  
*J. C. Juárez Giménez, L. C. Fernández Lisón y E. Monte Boque en representación del grupo de trabajo salud 2.0 de la SEFH*

## Originales

- 89 Situación actual de la estructura, procesos y resultados de la Atención Farmacéutica al paciente VIH en España. Proyecto origen**  
*R. Morillo-Verdugo, R. Jiménez-Galán, O. Ibarra Barrueta, M. Martín Conde, L. Margusino Framinan y A. Illaro Uranga*
- 100 Use of Web 2.0 tools by hospital pharmacists**  
*B. Bonaga Serrano, R. Aldaz Francés, M. R. Garrigues Sebastiá y M. Hernández San Salvador*
- 105 Uso de la metodología Seis Sigma en la preparación de mezclas de nutrición parenteral**  
*M. F. Silgado Bernal, I. Basto Benítez y G. Ramírez García*
- 112 A better regulation is required in viral hepatitis smartphone applications**  
*M.ª R. Cantudo-Cuenca, M.ª A. Robustillo-Cortés, M.ª D. Cantudo-Cuenca y R. Morillo-Verdugo*
- 118 Uso, efectividad y seguridad de abiraterona en cáncer de próstata**  
*J. M. Caro Teller, S. Cortijo Cascajares, I. Escribano Valenciano, O. Serrano Garrote y J. M. Ferrari Piquero*
- 123 Evaluación de la calidad de las intervenciones farmacéuticas en urgencias basada en la evidencia científica**  
*M. Pérez León, H. Alonso Ramos, S. González Munguía, S. M. Marrero Penichet y R. Molero Gómez*

## Comunicación breve

- 130 Lapatinib en combinación con trastuzumab en el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2 positivo: Experiencia de uso**  
*C. García-Muñoz, S. Cortijo-Cascajares, I. Cañamares-Orbis, M. P. Goyaneche-Goñi y J. M. Ferrari-Piquero*

## Revisión

- 135 Establecimiento de un protocolo para el uso de la heparina en pacientes con características especiales**  
*N. Manresa Ramón, M.ª D. Nájera Pérez, M.ª Ángeles Page del Pozo, I. Sánchez Martínez, M.ª del M. Sánchez Catalicio y V. Roldán Schilling*

## Cartas al director

- 145 Papel del aprepitant en el manejo del prurito en un paciente con linfoma cutáneo de células T**  
*I. Palacios Zabalza, A. López de Torre Querejazu y A. Santos Ibañez*
- 147 Trascendencia clínica del contenido en sodio de la antibioticoterapia intravenosa**  
*I. Larrodé Lecñena, P. Munguía Navarro, P. Palomo Palomo y M. R. Abad Sazatornil*
- 148 Excipientes de declaración obligatoria (EDO): una obligación no resuelta**  
*A. Martín Siguero, P. Tudela Patón, R. Pérez Serrano y C. Encinas Barrios*





# Farmacia HOSPITALARIA

ÓRGANO OFICIAL DE EXPRESIÓN CIENTÍFICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

FUNDADA EN 1977 POR LA JUNTA DIRECTIVA DE LA S.E.F.H.

#### Directora

Dra. Guadalupe Piñeiro Corrales

#### Responsable Área Publicaciones de la S.E.F.H.

D. Miguel Ángel Calleja Hernández

#### Comité Asesor

Dra. M<sup>a</sup> José Otero López

Dr. Eduardo López Briz

Dra. Olga Delgado Sánchez

Dra. Rosario Olivera Fernández

Dra. Azucena Aldaz Pastor

Dr. José Manuel Martínez Sesmero

Dr. Ramón Morillo Verdugo

Dra. M<sup>a</sup> Jesús Lamas

Dr. Benito García Díaz

Dr. Javier Sáez de la Fuente

Dr. Álvaro Giménez Manzorro

#### Consejo de Redacción

Está formado por la Junta Directiva de la S.E.F.H.

FARMACIA HOSPITALARIA

Correo electrónico: farmhosp@sefh.es

FARMACIA HOSPITALARIA está incluida en: Index Medicus, MEDES, EMBASE/Excerpta Medica, Embase Alert, International Pharmaceutical Abstracts, ADIS LMS Drug Alert, Inside Conferences, Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS), CINAHL.

Normas de publicación de la revista: [http://www.grupoaulamedica.com/FH/normas\\_de\\_publicacion.asp](http://www.grupoaulamedica.com/FH/normas_de_publicacion.asp)



**Edición y Administración**  
**Grupo Aula Médica, S.L.**

#### OFICINA

Isabel Colbrand, 10-12  
Oficina 140, Planta 5.<sup>a</sup> - 28050 Madrid  
Tel.: 913 446 554 - Fax: 913 446 586  
[www.aulamedica.es](http://www.aulamedica.es)

Dep. Legal: M-39.835-2012

© Grupo Aula Médica, S.L. 2014

Reservados todos los derechos de edición. Se prohíbe la reproducción o transmisión, total o parcial de los artículos contenidos en este número, ya sea por medio automático, de fotocopia o sistema de grabación, sin la autorización expresa de los editores.

Copyright 2014 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).

Farmacia Hospitalaria se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Salud.

Ni Grupo Aula Médica ni la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria tendrán responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirán responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material. En particular, se recomienda utilizar una verificación independiente de los diagnósticos y de las dosis farmacológicas.

**Suscripción y pedidos**  
**Grupo Aula Médica, S.L.**

#### Tarifas de suscripción:

Profesional: 125,97 € (IVA incluido) • Institución: 318,91 € (IVA incluido)

- Por teléfono: 913 576 609
- Por fax: 913 576 521
- Por e-mail: [consuelo@grupoaulamedica.com](mailto:consuelo@grupoaulamedica.com)

[www.aulamedica.es](http://www.aulamedica.es)  
[www.libreriasaulamedica.com](http://www.libreriasaulamedica.com)



# Farmacia HOSPITALARIA

ÓRGANO OFICIAL DE EXPRESIÓN CIENTÍFICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

## JUNTA DE GOBIERNO SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

### Presidente

D. José Luis Poveda Andrés

### Vicepresidente

D. Miguel Ángel Calleja Hernández

### Tesorera

Dña. María Inmaculada Torre Lloveras

### Secretaria

Dña. Montserrat Pérez Encinas

### Delegado Autonómico Andalucía

D. Ramón Morillo Verdugo

### Delegado Autonómico Aragón

Dña. Reyes Abad Sazatornil

### Delegado Autonómico Baleares

Dña. Iciar Martínez López

### Delegado Autonómico Canarias

D. Héctor Alonso Ramos

### Delegado Autonómico Cantabria

Dña. Teresa Giménez Poderós

### Delegado Autonómico Castilla y León

Dña. M<sup>a</sup> del Pilar González Pérez

### Delegado Autonómico Castilla-La Mancha

Dña. Milagro Hernández Sansalvador

### Delegado Autonómico Cataluña

Dña. Elvira Gea Rodríguez

### Delegado Autonómico Comunidad de Madrid

Dña. Eva María Negro Vega

### Delegado Autonómico Comunidad de Murcia

Dña. Carmen Mira Sirvent

### Delegado Autonómico Comunidad Valenciana

D. José Luis Marco Garbayo

### Delegado Autonómico Extremadura

D. Luis Carlos Fernández Lisón

### Delegado Autonómico Galicia

Dña. Guadalupe Piñeiro Corrales

### Delegado Autonómico La Rioja

Dña. Rebeca Apiñaniz Apiñaniz

### Delegado Autonómico Navarra

Dña. Azucena Aldaz Pastor

### Delegado Autonómico País Vasco

Dña. M<sup>a</sup> Dolores Martínez García

### Delegado Autonómico Principado de Asturias

Dña. Ana Lozano Blázquez

### Vocal de Residentes

D. Juan Enrique Martínez de la Plata



# Farmacia HOSPITALARIA

ÓRGANO OFICIAL DE EXPRESIÓN CIENTÍFICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

## Sumario

Volumen 38. Número 2.  
Marzo-Abril 2014

### Editoriales

- 83 La monitorización farmacocinética como nueva herramienta para individualizar la terapia anti-TNF  
*L. Elberdín Pazos, M. Outeda Macías, P. Salvador Garrido y M.<sup>a</sup> I. Martín Herranz*
- 86 Recomendaciones para el uso de las redes sociales para farmacéuticos de hospital (12 consejos que deberías tener en cuenta antes de lanzarte a la red)  
*J. C. Juárez Giménez, L. C. Fernández Lióón y E. Monte Boque en representación del grupo de trabajo salud 2.0 de la SEFH*

### Originales

- 89 Situación actual de la estructura, procesos y resultados de la Atención Farmacéutica al paciente VIH en España. Proyecto origen  
*R. Morillo-Verdugo, R. Jiménez-Galán, O. Ibarra Barrueta, M. Martín Conde, L. Margusino Framinan y A. Illaro Uranga*
- 100 Uso de las herramientas de la Web 2.0 por parte de los farmacéuticos hospitalarios  
*B. Bonaga Serrano, R. Aldaz Francés, M. R. Garrigues Sebastián y M. Hernández San Salvador*
- 105 Uso de la metodología Seis Sigma en la preparación de mezclas de nutrición parenteral  
*M. F. Silgado Bernal, I. Basto Benítez y G. Ramírez García*
- 112 Necesidad de una mayor regulación en aplicaciones para smartphone sobre hepatitis virales  
*M.<sup>a</sup> R. Cantudo-Cuenca, M.<sup>a</sup> A. Robustillo-Cortés, M.<sup>a</sup> D. Cantudo-Cuenca y R. Morillo-Verdugo*
- 118 Uso, efectividad y seguridad de abiraterona en cáncer de próstata  
*J. M. Caro Teller, S. Cortijo Cascajares, I. Escribano Valenciano, O. Serrano Garrote y J. M. Ferrari Piquero*
- 123 Evaluación de la calidad de las intervenciones farmacéuticas en urgencias basada en la evidencia científica  
*M. Pérez León, H. Alonso Ramos, S. González Munguía, S. M. Marrero Penichet y R. Molero Gómez*

### Comunicación breve

- 130 Lapatinib en combinación con trastuzumab en el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2 positivo: Experiencia de uso  
*C. García-Muñoz, S. Cortijo-Cascajares, I. Cañamares-Orbis, M. P. Goyaneche-Goñi y J. M. Ferrari-Piquero*

## Sumario *(cont.)*

Volumen 38. Número 2.  
Marzo-Abril 2014

### Revisión

- 135 Establecimiento de un protocolo para el uso de la heparina en pacientes con características especiales  
*N. Manresa Ramón, M.<sup>a</sup> D. Nájera Pérez, M.<sup>a</sup> Ángeles Page del Pozo, I. Sánchez Martínez, M.<sup>a</sup> del M. Sánchez Catalicio y V. Roldán Schilling*

### Cartas al director

- 145 Papel del aprepitant en el manejo del prurito en un paciente con linfoma cutáneo de células T  
*I. Palacios Zabalza, A. López de Torre Querejazu y A. Santos Ibañez*
- 147 Trascendencia clínica del contenido en sodio de la antibioticoterapia intravenosa  
*I. Larrodé Leciñena, P. Munguía Navarro, P. Palomo Palomo y M. R. Abad Sazatornil*
- 148 Excipientes de declaración obligatoria (EDO): una obligación no resuelta  
*A. Martín Siguero, P. Tudela Patón, R. Pérez Serrano y C. Encinas Barrios*



# Farmacia HOSPITALARIA

ÓRGANO OFICIAL DE EXPRESIÓN CIENTÍFICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

## Contents

Volume 38. Number 2.  
March-April 2014

### Editorials

- 83 Pharmacokinetic monitoring as a new tool to individualize anti-TNF therapy  
*L. Elberdín Pazos, M. Outeda Macías, P. Salvador Garrido and M.ª I. Martín Herranz*
- 86 Recommendations for the use of social networks by hospital pharmacists (12 advises that one should consider before jumping into the network)  
*J. C. Juárez Giménez, L. C. Fernández Lisón and E. Monte Boque en representación del grupo de trabajo salud 2.0 de la SEFH*

### Originals

- 89 Status of the structure, process and outcomes of pharmaceutical care to HIV patient in Spain. Origen study  
*R. Morillo-Verdugo, R. Jiménez-Galán, O. Ibarra Barrueta, M. Martín Conde, L. Margusino Framinan and A. Illaro Uranga*
- 100 Use of Web 2.0 tools by hospital pharmacists  
*B. Bonaga Serrano, R. Aldaz Francés, M. R. Garrigues Sebastián and M. Hernández San Salvador*
- 105 Use of the Six Sigma methodology for the preparation of parenteral nutrition mixtures  
*M. F. Silgado Bernal, I. Basto Benítez and G. Ramírez García*
- 112 A better regulation is required in viral hepatitis smartphone applications  
*M.ª R. Cantudo-Cuenca, M.ª A. Robustillo-Cortés, M.ª D. Cantudo-Cuenca and R. Morillo-Verdugo*
- 118 Usage, effectiveness and safety of abiraterone in prostate cancer  
*J. M. Caro Teller, S. Cortijo Cascajares, I. Escribano Valenciano, O. Serrano Garrote and J. M. Ferrari Piquero*
- 123 Evaluation of the quality of scientific evidence of pharmaceutical interventions in an emergency department  
*M. Pérez León, H. Alonso Ramos, S. González Munguía, S. M. Marrero Penichet and R. Molero Gómez*

### Brief communication

- 130 Lapatinib plus trastuzumab for HER-2 positiva metastatic breast cancer: Experience of use  
*C. García-Muñoz, S. Cortijo-Cascajares, I. Cañamares-Orbis, M. P. Goyaneche-Goñi and J. M. Ferrari-Piquero*

## Contents *(cont.)*

Volume 38. Number 2.  
March-April 2014

### Review

- 135 Set up of a protocol for heparin use in special patients  
*N. Manresa Ramón, M.<sup>a</sup> D. Nájera Pérez, M.<sup>a</sup> Ángeles Page del Pozo,  
I. Sánchez Martínez, M.<sup>a</sup> del M. Sánchez Catalicio and V. Roldán Schilling*

### Letters to the editor

- 145 Role of aprepitant in the management of pruritus in a patient with cutaneous T-cell lymphoma  
*I. Palacios Zabalza, A. López de Torre Querejazu and A. Santos Ibañez*
- 147 Clinical significance of the sodium content of intravenous antibiotic therapy  
*I. Larrodé Leciñena, P. Munguía Navarro, P. Palomo Palomo  
and M. R. Abad Sazatornil*
- 148 Excipients of mandatory declaration (EMD): a non-resolved obligation  
*A. Martín Siguero, P. Tudela Patón, R. Pérez Serrano and C. Encinas Barrios*



## EDITORIAL

# La monitorización farmacocinética como nueva herramienta para individualizar la terapia anti-TNF

L. Elberdín Pazos, M. Outeda Macías, P. Salvador Garrido y M.<sup>a</sup> I. Martín Herranz

*Servicio de Farmacia. Xerencia Xestión Integrada. A Coruña. España.*

El factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) es un mediador del sistema inmune frente a infecciones y un potente inductor de la inflamación en enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o psoriasis. Estas enfermedades crónicas presentan un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes que las padecen, similar al que provoca la diabetes o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Son patologías frecuentes, con una prevalencia aproximada en nuestro país de 0,30-1,06% para artritis reumatoide y espondilitis anquilosante, 0,20% para enfermedad de Crohn, 0,08% para colitis ulcerosa y 1,40% para psoriasis<sup>1-3</sup>.

Los resultados de investigaciones de las últimas dos décadas han sugerido que la producción excesiva de TNF- $\alpha$  puede exacerbar estas enfermedades<sup>4</sup>. La contribución de esta sustancia en su patogénesis ha conducido al uso y desarrollo clínico de agentes biológicos con función inhibidora de TNF- $\alpha$  (anti-TNF). Estos fármacos han supuesto una revolución en la mejora del control clínico de estas patologías, sin embargo, su coste es también una cuestión a tener en cuenta, ya que se trata de fármacos obtenidos por biotecnología con el consiguiente impacto económico. En la actualidad, estos tratamientos biológicos representan 10-15% del consumo total de medicamentos en los hospitales. Es especialmente relevante el número de pacientes a tratamiento con estos medicamentos, que se incrementa de forma importante cada año, a lo que hay que añadir que en un grupo de pacientes persiste enfermedad activa, aparecen reacciones adversas importantes (como son las reacciones a la infusión con infliximab) o presentan pérdida de eficacia al tratamiento<sup>4</sup>.

Todo esto hace necesario una adecuada individualización de la terapia, tanto por razones de seguridad como por coste. Hasta ahora la práctica habitual es la evaluación de la respuesta en función de la clínica y datos subjetivos de percepción de la enfermedad por parte del paciente, si bien en la actualidad se están validando nuevas herramientas en el seguimiento personalizado. La monitorización farmacocinética de las terapias biológicas se está realizando actualmente en el campo de la reumatología, gastroenterología y dermatología, constituyendo una práctica novedosa como apoyo en las decisiones clínicas al permitir conocer y predecir la respuesta clínica de manera individualizada. Sin embargo, ¿qué sabemos acerca de la monitorización de fármacos anti-TNF? ¿Existe un rango terapéutico definido? ¿En qué momento del tratamiento debe realizarse la monitorización?

Una de las posibles razones de pérdida de eficacia de estos tratamientos es la inmunogenicidad asociada a estos fármacos, que induce formación de anticuerpos o reacciones alérgicas. Se han publicado diversos estudios que relacionan la presencia de anticuerpos frente a anti-TNF con la pérdida de eficacia y desarrollo de efectos adversos<sup>4</sup>. Los fármacos quiméricos, como infliximab, poseen mayor capacidad inmunogénica en comparación con fármacos de origen humano, como son adalimumab y etanercept. También se ha observado que los anticuerpos aparecen solamente en un subgrupo de pacientes y su presencia se relaciona con menor respuesta al tratamiento, pero hasta la fecha no se dispone de un método seguro y asequible para identificar a estos pacientes.

La inmunogenicidad de los anti-TNF en artritis reumatoide<sup>5</sup> o enfermedad inflamatoria intestinal está bien

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: laida.elberdin.pazos@sergas.es (Laida Elberdín Pazos); maria.outeda.macias@sergas.es (María Outeda Macías)



documentada en la bibliografía, siendo limitados los datos en otras patologías. La presencia de anticuerpos anti-infliximab en artritis reumatoide varía del 12% al 44%, mientras que se sitúa entre el 7% y el 61% en enfermedad de Crohn<sup>4</sup>. En ambos casos los títulos de anticuerpos parecen ser inversamente proporcionales a los niveles séricos de infliximab y a la respuesta terapéutica. En cuanto a etanercept, el desarrollo de anticuerpos se detecta en 0-18% de pacientes, sin embargo no parecen influir sobre la efectividad de la terapia o reacciones adversas<sup>4</sup>. La prevalencia de anticuerpos anti-adalimumab se encuentra entre el 1% y el 87% en estudios realizados en artritis reumatoide y enfermedad de Crohn, asociándose con un ligero empeoramiento del control de la enfermedad<sup>4</sup>. Sin embargo, ¿qué título de anticuerpos es necesario para que se manifieste pérdida de eficacia? ¿Es éste el mismo para todas las patologías o difiere de unas a otras?

Por otro lado, se sabe que la respuesta clínica no depende solamente de la presencia de títulos de anticuerpos, sino también de la concentración del fármaco en sangre. Por ello, el establecimiento de rangos terapéuticos por medicamento y patología resulta indispensable para una adecuada individualización de la terapia. Los rangos terapéuticos de estos fármacos sólo han sido definidos para artritis reumatoide<sup>5</sup>, asumiéndose que es el mismo para las demás enfermedades autoinmunes. Pero, ¿es adecuado este razonamiento? ¿La farmacocinética de los fármacos anti-TNF es igual en todas estas enfermedades?

Tras infusiones únicas y múltiples de infliximab no se observan diferencias relevantes en la mediana de los perfiles concentración-tiempo entre pacientes con enfermedad de Crohn, artritis reumatoide o psoriasis<sup>6</sup>. En este estudio se determinaron distintos parámetros farmacocinéticos como C<sub>max</sub> y área bajo la curva concentración plasmática-tiempo, así como otros parámetros independientes de la dosis, como tiempo de vida media, aclaramiento y volumen aparente de distribución en la fase estacionaria. Los autores vieron que se podía asumir que una concentración superior a 1,0 µg/mL podría ser utilizada como objetivo terapéutico en pacientes con artritis reumatoide y enfermedad de Crohn<sup>6</sup>. En otro estudio de psoriasis en placa<sup>7</sup> se relacionó la pérdida de la respuesta PASI75 con niveles plasmáticos de infliximab inferiores a 1,0 µg/mL de mediana y con la presencia de anticuerpos frente al fármaco. En otros estudios el rango terapéutico establecido para infliximab es diferente, por lo que el establecimiento del rango terapéutico es todavía una incertidumbre<sup>8</sup>. En la actualidad, se están publicando trabajos en las distintas patologías que intentan establecer una correlación entre la concentración de fármaco y la eficacia clínica, pero la población de estudio es pequeña en la gran mayoría de los casos.

Por otro lado, se ha visto que el desarrollo de anticuerpos frente algún fármaco anti-TNF condiciona la res-

puesta clínica en caso de cambio de tratamiento a otro agente anti-TNF<sup>9,10</sup>. Si un paciente no respondedor no presenta anticuerpos frente al fármaco lo más probable es que el cambio a otro agente anti-TNF no muestre eficacia, siendo lo adecuado un cambio de diana terapéutica. En cambio, si el paciente presenta anticuerpos frente al fármaco lo más probable es que la falta de respuesta se deba a esta inmunogenicidad, en principio el cambio de tratamiento a otro agente anti-TNF debería ser beneficioso, aunque se está viendo que en algunos casos desarrollan también anticuerpos frente al segundo anti-TNF. Por ello, la determinación de la inmunogenicidad de los fármacos anti-TNF puede ser útil en los pacientes con fallo secundario al tratamiento, ya que ayudaría al clínico en la toma de decisiones en caso de ser necesario un cambio de tratamiento.

Son muchas las oportunidades que se presentan en este campo, pero hoy en día la incertidumbre aún es evidente. No cabe duda de que la inmunogenicidad juega un papel importante en el tratamiento con agentes anti-TNF, y que la presencia de anticuerpos se relaciona con una pérdida de eficacia y desarrollo de efectos adversos. La determinación de anticuerpos permite detectar la pérdida de respuesta clínica y anticiparnos a la aparición de reacciones adversas. Pero, ¿qué ocurre con la concentración de los fármacos anti-TNF? La cuantificación de la concentración proporciona una herramienta objetiva y complementaria a la evaluación clínica, así como un uso racional de las terapias biológicas al permitir una individualización del tratamiento y la creación de modelos predictivos de respuesta. No debemos olvidar que el rango terapéutico no está claramente definido para todas las patologías, por lo que la propuesta posológica se realiza actualmente de forma empírica, y que además la técnica analítica aún no está disponible en muchos de los hospitales. Finalmente, en el contexto actual de contención de costes y evaluación farmacoeconómica de las intervenciones sanitarias, es necesario definir cuál es el grupo de pacientes susceptible de monitorizar los anti-TNF, ¿todos los pacientes a tratamiento ó solamente aquellos que presenten pérdida de eficacia, efectos adversos...?

Para encontrar respuestas a todos estos interrogantes sería interesante el desarrollo de estudios multicéntricos, con equipos multidisciplinares, que nos ayuden a establecer la validación clínica del rango terapéutico así como la estimación de los parámetros farmacocinéticos de los fármacos anti-TNF en nuestra población en las distintas patologías en las que se utilizan. No cabe duda de que el desarrollo de proyectos de colaboración y la elaboración de un consenso para la monitorización de estas terapias son estrategias que ayudarán a establecer el impacto de la monitorización de los fármacos anti-TNF en la práctica clínica.

En la actualidad en los hospitales, los farmacéuticos estamos llevando a cabo, con gran éxito, la monitorización farmacocinética de medicamentos realizando reco-

mendaciones de dosis en base a la determinación de los niveles en fluidos biológicos y de la situación clínica del paciente. A este nivel, la incorporación de la información de la concentración de los fármacos anti-TNF y de los anticuerpos frente a éstos, complementando la información clínica del paciente, permitirá la mejora de los tratamientos farmacológicos en las diferentes patologías, avanzando en el proceso de implantación de la terapia individualizada en el entorno hospitalario en estos pacientes.

## Bibliografía

1. Casals-Sánchez JL, García De Yébenes Prous MJ, Descalzo Gallego MA, Barrio Olmos JM, Carmona Ortells L, Hernández García C, et al. Características de los pacientes con espondiloartritis seguidos en unidades de reumatología en España. Estudio emAR II. *Reumatol Clin*. 2012;8:107-13.
2. Casellas F, Arenas JJ, Baudet JS, Fábregas S, García N, Gelabert J, et al. Impairment of health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a Spanish multicenter study. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:488-96.
3. Daudéna E, Pujol RM, Sánchez-Carazo JL, Toribio J, Vanaclocha F, Puig L, et al. Demographic characteristics and health-related quality of life of patients with moderate-to-severe psoriasis: The VACAP study. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104:807-14.
4. Emi Aikawa N, de Carvalho JF, Artur Almeida Silva C, Bonfá E. Immunogenicity of Anti-TNF- Agents in autoimmune diseases. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2010;38:82-9.
5. Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S, Nuño L, Bonilla G, Nagore D, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1445-52.
6. Klotz U, Teml A, Schwab M. Clinical pharmacokinetics and use of infliximab. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:645-60.
7. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet*. 2005;366:1367-74.
8. Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, Thomsen OØ, Ainsworth MA. Cut-off levels and diagnostic accuracy of infliximab trough levels and anti-infliximab antibodies in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46:310-8.
9. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, et al. Anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti-TNF naive patients: a cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:817-21.
10. Jamnitski A, Bartelds GM, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, van Schaardenburg D, Stapel SO, et al. The presence or absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:284-8.



## EDITORIAL

# Recomendaciones para el uso de las redes sociales para farmacéuticos de hospital (12 consejos que deberías tener en cuenta antes de lanzarte a la red)

J. C. Juárez Giménez<sup>1</sup>, L. C. Fernández Lisón<sup>2</sup> y E. Monte Boquet<sup>3</sup>  
en representación del grupo de trabajo de salud 2.0 de la SEFH

<sup>1</sup> Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. <sup>2</sup> Servicio de Farmacia Hospitalaria. Complejo Hospitalario. Cáceres. <sup>3</sup> Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

La Web 2.0 ha revolucionado la manera de entender Internet promoviendo la participación y la colaboración entre profesionales sanitarios, pacientes y ciudadanos en general. Este hecho ha sido posible gracias al desarrollo del software o herramientas tecnológicas incluidas dentro de las denominadas redes sociales o herramientas Web 2.0. Se trata de un conjunto de recursos intuitivos y de utilización fácil, cuyo uso se está mostrando fundamental en los diferentes escenarios de promoción de la salud.

En este contexto, el acceso y difusión de la información sanitaria, se realiza y almacena casi exclusivamente en formato electrónico, haciendo emerger la denominada Salud2.0. Este hecho implica que en la elaboración, la selección y la valoración de los contenidos, no sólo participan los profesionales de la salud, si no también los usuarios. Esta participación social, extendida aún más mediante los dispositivos móviles, ha supuesto un gran cambio en la comunicación. No hay duda que Internet ha posibilitado que los profesionales sanitarios puedan comunicarse y compartir información de forma rápida y llegar a miles de personas con facilidad.

Así, básicamente y de forma muy resumida, las redes sociales permiten tener una presencia profesional en la red de diferentes maneras, como son:

1. Fomentar el intercambio de información biomédica y farmacoterapéutica en diferentes ámbitos.

2. Proporcionar la oportunidad de difundir ampliamente mensajes de salud pública y comunicados de salud.
3. Generar nuevos desafíos en la relación profesional de la salud-paciente.

Ante esta situación, los farmacéuticos de hospital debemos de considerar la necesidad de participar activamente en la utilización de las redes sociales y el universo de la salud 2.0. Desde el grupo de trabajo de la SEFH de Salud 2.0 recientemente creado, se ha considerado prioritario el publicar un conjunto de recomendaciones básicas en cuanto a la utilización de las redes sociales. El objetivo principal es promover que estas herramientas se utilicen con la máxima profesionalidad, además de enriquecer el conocimiento terapéutico con la potenciación del trabajo colaborativo y de la inteligencia colectiva que está cambiando la relación entre los profesionales, las organizaciones sanitarias y los pacientes. Como se podrá comprobar, básicamente hacen referencia a la actitud profesional y ética que se debe de considerar en su uso, además de unas directrices en cuanto los contenidos farmacoterapéuticos e información biomédica en general, que se debe difundir y compartir.

Hay que considerar que el objetivo de este documento no es el generar una Guía de estilo para la utilización de estas herramientas. En este aspecto, las diferentes Comunidades Autónomas van publicando diversas versiones de guías de este tipo, por lo que recomendamos seguir la que

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lcfernandezlison@hotmail.com (Luis Carlos Fernández Lisón).

se ajuste al área geográfica en la que se desarrolla la actividad profesional (ver el anexo). Estas guías suelen incluir el procedimiento que hay que seguir para abrir cuentas y perfiles en estos espacios de relación y participación. También enumeran las diferentes herramientas Web 2.0, sus objetivos, su utilidad y los criterios de estilo comunicativo más adecuados para cada una de las herramientas propuestas.

Para elaborar estas recomendaciones se han seleccionado los documentos y las pautas de las organizaciones sanitarias de prestigio, tanto de nuestro entorno profesional farmacéutico como otras publicadas en la bibliografía biomédica. Cabe destacar que una de las guías más destacadas que se ha utilizado como documento base ha sido las que recoge las recomendaciones establecidas por la *American Medical Association* (AMA). Debido a su primicia, aplicabilidad práctica y prestigio profesional, han sido muy útiles para la elaboración de este documento.

Finalmente, destaca que estas recomendaciones básicas pueden ser aplicadas tanto a las cuentas personales como a las profesionales y también pueden extrapolarse a las institucionales.

A continuación se proponen doce recomendaciones:

1. Es fundamental respetar las normas de privacidad de los pacientes y la confidencialidad que se tiene

**Anexo.** *Recopilación de las Guías de Uso y estilo por las diferentes comunidades autónomas y otras organizaciones*

1. Guía de xarxes socials de la Generalitat de Catalunya [En línea] GENCAT [Consultado enero de 2014] [http://www.gencat.cat/web/meugencat/documents/guia\\_usos\\_xarxa.pdf](http://www.gencat.cat/web/meugencat/documents/guia_usos_xarxa.pdf)
2. Guías de Uso y Estilo en las Redes Sociales Sistema Sanitario Público de Andalucía [En línea] redsaludandalucia.es [Consultado enero de 2014] <http://www.redsaludandalucia.es/sites/default/files/guia1.pdf>
3. Guía de usos y estilo en las Redes Sociales del Gobierno Vasco [En línea] irekia.euskadi.net [Consultado enero de 2014] [http://www.irekia.euskadi.net/assets/a\\_documents/1218/Gui%CC%81a\\_de\\_usos\\_y\\_estilo\\_en\\_las\\_Red\\_Sociales\\_del\\_Gobierno\\_Vasco.pdf](http://www.irekia.euskadi.net/assets/a_documents/1218/Gui%CC%81a_de_usos_y_estilo_en_las_Red_Sociales_del_Gobierno_Vasco.pdf)
4. Guía Usos y Estilo en las Redes Sociales de la Junta Castilla y León [En línea] JCYL.es [Consultado enero de 2014] [http://www.jcyl.es/junta/cp/Maquetacion\\_guia.pdf](http://www.jcyl.es/junta/cp/Maquetacion_guia.pdf)
5. GuíaSalud en las redes sociales. Guía de usos y estilo [En línea] guiasalud.es [Consultado enero de 2014] [http://www.guiasalud.es/contenidos/documentos/Participacion/GS\\_redes\\_sociales.pdf](http://www.guiasalud.es/contenidos/documentos/Participacion/GS_redes_sociales.pdf)
6. Redes sociales. Guía de Estilo. Gobierno de Canarias. [En línea] gobiernodecanarias.org [Consultado enero de 2014] [http://www.gobcan.es/identidadgrafica/manual\\_identidad\\_grafica/manual\\_desglosado/redes\\_sociales\\_guia\\_estilo.pdf](http://www.gobcan.es/identidadgrafica/manual_identidad_grafica/manual_desglosado/redes_sociales_guia_estilo.pdf)

que mantener en todos los ambientes, incluida la red. Hay que abstenerse de publicar en línea información que permita identificar al paciente tanto directamente como indirectamente. En todo momento se tiene que tener en cuenta la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

2. Sobre el uso de Internet y las redes sociales, los profesionales tienen que utilizar la configuración de privacidad para proteger la información personal y el contenido dentro de lo posible, pero se ha recordar que la configuración de privacidad no es infalible y que una vez publicado el contenido a Internet, es probable que quede de manera permanente. Por lo tanto, los profesionales tienen que controlar su propia presencia en Internet para garantizar que la información personal y profesional queda en sus propios lugares y, dentro de lo posible, el contenido publicado sobre ellos por otros, es exacta y apropiada.
3. En el caso de compartir información farmacoterapéutica con los pacientes a través de las redes, se deben mantener los límites adecuados de la relación profesional sanitario-paciente, en conformidad con las normas éticas profesionales, como se haría en cualquiera otro contexto.
4. Para mantener los límites profesionales apropiados se tendría que considerar la posibilidad de la separación explícita de lo que se publica de manera personal o profesional. Sería conveniente no utilizar la cuenta profesional para difundir opiniones personales y diferenciar los contenidos. Así, se recomienda un planteamiento previo para valorar la posibilidad de diferenciar y utilizar diferentes cuentas para uso profesional y/o personal.
5. Cuando se detecte contenido farmacoterapéutico y/o biomédico publicado por algún otro profesional que parece poco contrastado o evidenciado, se tiene la responsabilidad de notificarlo al autor, de forma que lo pueda eliminar y/o tomar medidas adecuadas. Si el comportamiento viola significativamente las normas profesionales y la persona no toma las medidas adecuadas para resolver la situación, el profesional debería informar a las autoridades competentes.
6. Debe recordarse que las acciones realizadas en la red y el contenido inadecuado publicado, puede afectar negativamente a la reputación entre los pacientes y los compañeros de profesión. Esta situación puede generar consecuencias negativas en cuanto a su carrera profesional, pudiendo generar desconfianza pública de la profesión.
7. La difusión de la información de carácter farmacoterapéutica se basará siempre en la metodología de la medicina basada en pruebas (dando prioridad a la difusión de la basada en el ensayo clínico aleatorizado, el metaanálisis y la revisión sistemática), procurando siempre citar la fuente primaria original. Se

tiene que evitar difundir información publicitaria, poco contrastada y no referenciada.

8. Cuando se promocióne la información farmacoterapéutica publicada por otro profesional, siempre es recomendable consultar la fuente original, independientemente del prestigio del profesional que la difunde. Si la información es relevante y de calidad se considera adecuado citar al profesional que difunde por primera vez la información.
9. Siempre se debe asegurar que el contenido y la forma de expresión de la información que se difunde debe ser apropiado a la audiencia a la cual se dirige. Considerando sobre todo la necesidad de adecuar esta información cuando se dirige al paciente y usuario en general.
10. Mantener siempre una actividad periódica mínima en la cuenta, para posicionar la presencia en la red social. Hay que considerar que se tiene que evitar escribir más de una vez el mismo comentario, salvo tener un objetivo promocional, ya que se produciría spam.
11. Se recomienda que el seguimiento a otros usuarios se realice de forma racional, basado en cuentas de organizaciones sanitarias y profesionales de prestigio. Cuando se tratan de cuentas estrictamente profesionales o institucionales, no se recomienda un seguimiento masivo puesto que la recepción de información de baja calidad puede generar pérdida de la eficacia de la cuenta.
12. Se recomienda que todo el material científico que se publique en abierto en la red se haga bajo licencia *Creative Commons Attributions 4.0*, per-

mitiendo así la difusión de éste pero sin perder el crédito de la autoría.

## Bibliografía

1. AMA. Opinion 9.124 - Professionalism in the Use of Social Media. [En línea] AMA [Consultado enero de 2014] <http://www.ama-assn.org/ama/pub/physician-resources/medical-ethics/code-medical-ethics/opinion9124.page>
2. Ryan, Mark. Guiding Principles for Physician Use of Social Media. Rochester, Mayo Clinic Center for Social Media, 2012 [En línea] [social-media.mayoclinic.org](http://social-media.mayoclinic.org) [Consultado enero de 2014] <http://social-media.mayoclinic.org/2012/03/13/guiding-principles-for-physician-use-of-social-media/>
3. Fuentelsaz C, Juárez JC, Labrador M, Madrid A, Puyal C, Tórtola MT (Grup de Treball 2.0. Comissió d'informació Biomèdica. Recomanacions d'utilització de les Xarxes Socials per a un ús professional 2012. Direcció de Processos i Qualitat. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.
4. Pharmaceutical Society of Ireland (PSI): Guidance for Pharmacists on the use of Digital and Social Media [En línea] PSI [Consultado enero de 2014] <http://bit.ly/HHQmgo>
5. SOCIAL MEDIA and the PHARMACY PROFESSION A practical guide to online professionalism for pharmacists and pharmacy students. [En línea] (Pharmaceutical Society of New Zealand) [Consultado enero de 2014] [http://www.pharmacycouncil.org.nz/cms\\_show\\_download.php?id=317](http://www.pharmacycouncil.org.nz/cms_show_download.php?id=317)
6. ASHP Statment on Use of Social Media by Pharmacy Professionals. Am J Health-Syst Pharm 2012;69:2095-7. [En línea] ASHP.org [Consultado enero de 2014] <http://www.ashp.org/DocLibrary/BestPractices/AutoITStSocialMedia.aspx>
7. Royal Pharmaceutical Society. Top Social Media Best Practice Tips for Pharmacists (UK Pharmacists) [En línea] [rpharms.com](http://www.rpharms.com/support-pdfs/top-social-media-tips-for-pharmacists.pdf) [Consultado enero de 2014] <http://www.rpharms.com/support-pdfs/top-social-media-tips-for-pharmacists.pdf>
8. Ley orgánica 15/1999, del 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal BOE núm. 298, de 14 de diciembre.
9. Creative Commons Attributions 4.0. [En línea] [creativecommons.org](http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) [Consultado enero de 2014] <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



ORIGINALES

## Situación actual de la estructura, procesos y resultados de la Atención Farmacéutica al paciente VIH en España. Proyecto origen

R. Morillo-Verdugo<sup>1</sup>, R. Jiménez-Galán<sup>1</sup>, O. Ibarra Barrueta<sup>2</sup>, M. Martín Conde<sup>3</sup>, L. Margusino Framinan<sup>4</sup> y A. Illaro Uranga<sup>5</sup>

<sup>1</sup>FEA. Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Valme. Sevilla. <sup>2</sup>FEA. Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital de Galdakao-Usansolo. Galdakao. Vizcaya. <sup>3</sup>FEA. Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Clínic. Barcelona. <sup>4</sup>FEA. Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. <sup>5</sup>FEA. Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. En representación del Grupo de Atención Farmacéutica al paciente VIH-SEFH.

### Resumen

**Objetivos:** Describir la estructura, proceso y resultados con la que se lleva a cabo la actividad asistencial, docente e investigadora en torno a la Atención Farmacéutica (AF) al paciente VIH en los hospitales españoles.

**Material y métodos:** Estudio observacional, transversal, pragmático y multicéntrico realizado entre Noviembre 2011-Febrero 2012. Participaron servicios de farmacia de hospitales españoles que dispensaran medicación antirretroviral para pacientes VIH. El cuestionario presentaba 41 preguntas estructuradas en 9 bloques: tipo de hospital y persona que realiza la encuesta, estructura y recursos disponibles, actividad asistencial, intervenciones, comunicación con el resto del equipo multidisciplinar, adherencia, registros y calidad, gestión y farmacoeconomía y docencia e investigación. Se realizó un análisis descriptivo y se aplicó la prueba de fisher, Chi cuadrado o regresión logística para analizar la existencia de relaciones estadísticamente significativas.

**Resultados:** 86 hospitales cumplimentaron la encuesta. En el 93%, la consulta de AF era compartida con el resto de patologías. El 27,9% proporcionaba AF continuada a todos los pacientes. El 57,5% determinaban la adherencia periódicamente o en casos de sospecha de mala adhesión. El 20% de los hospitales docentes tenían un programa que permitía un alto nivel de formación en AF al paciente VIH. El 52,3% de los hospitales no habían publicado artículos científicos relacionados con el VIH.

**Conclusiones:** La AF al paciente VIH+ en España debe adaptarse a un nuevo escenario donde se han de considerar aspectos como la cronicidad, la pluripatología, la incorporación de nuevas tecnologías y la necesidad de estratificación de los pacientes para hacerla más eficiente.

### Status of the structure, process and outcomes of pharmaceutical care to HIV patient in Spain. Origin study

#### Abstract

**Objectives:** To describe the structure, process and outcomes with which hospital pharmacist performs health care activity, teaching and research about Pharmaceutical Care (PC) in HIV patients in Spain.

**Methods:** Observational, cross-sectional and multicenter study carried out between November 2011-February 2012 in spanish hospitals. The inclusion criteria were: hospitals pharmacy services that dispensed antiretroviral medication to HIV patients. The questionnaire had 41 questions structured in 9 groups: hospital type and person conducting the survey, structure and resources, health care activities, interventions, communication with the rest of the multidisciplinary team, adherence, and quality records, management and pharmacoeconomy and teaching and research. Descriptive analysis was performed. To analyze the existence of statistically significant relationships, we applied fisher test, chi-square or logistic regression

**Results:** 86 hospitals completed the survey. In 93%, PC consultation was not classified by pathologies. 27.9% provided continuing PC to all patients. Adherence was determined regularly or when pharmacist suspected poor adherence (57.5 %). 20% of hospital s teaching had a program that allowed a high level of training in PC to HIV patient. 52,3% of participating centers had published scientific articles related to HIV.

**Conclusions:** Pharmaceutical care to HIV patients in Spain need to adapt to a new situation. For this, hospital pharmacists have to consider several issues such as chronicity, comorbidity, incorporation of new technologies and the stratification of patients in order to make it more efficient.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ralejandro.morillo.sspa@juntadeandalucia.es (Ramón Morillo-Verdugo).

**PALABRAS CLAVE**

Atención farmacéutica; VIH; Paciente; Farmacéutico; Investigación; Docencia; Estructura; Adherencia

**KEYWORDS**

Pharmaceutical care; HIV; Patient; Pharmacist; Research; Teaching; Structure; Adherence

Farm Hosp. 2014;38(2):89-99

Farm Hosp. 2014;38(2):89-99

## Introducción

La farmacia hospitalaria ha sufrido una importante transformación en los últimos 20 años. Uno de los elementos clave que ha contribuido a este cambio fue la aparición del concepto de Atención farmacéutica (AF) propuesto a inicios de los años 90<sup>1</sup>. En la misma se hace referencia a la provisión responsable de la farmacoterapia con el propósito de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente. Paralelamente en el tiempo, los hospitales españoles comenzaron a dispensar medicación a pacientes no hospitalizados consecuencia de la entrada en vigor del PROSEREME-V<sup>2</sup>.

Este proceso, junto con la aparición del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TAR), supuso un cambio radical en el escenario terapéutico, siendo mucho más eficaz y complejo. Estas dos circunstancias propiciaron una participación más activa del farmacéutico de hospital, más allá de la simple dispensación. Se inició la AF al paciente VIH incluyendo como retos asistenciales, la integración en el equipo multidisciplinar, la relación directa con el paciente, así como la gestión de los fármacos de un modo coste-efectivo.

Esta actividad se ha ido adaptando a los cambios asistenciales y farmacoterapéuticos que se han ido produciendo desde entonces<sup>3</sup>. Uno de los factores clave que ha contribuido fue la creación del grupo de Atención Farmacéutica al paciente VIH de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) en el año 2000, consiguiéndose, a través del trabajo en equipo de farmacéuticos especializados en esta patología, mejorar la labor asistencial, docente e investigadora del farmacéutico de hospital en el entorno del paciente VIH.

Sin embargo, el desarrollo de esta labor no ha tenido un desarrollo uniforme, como se observó en el estudio de Ibarra y col.<sup>4</sup> del 2004, donde se comprobó que existe una falta de homogeneidad en actividades relacionadas con la AF al paciente VIH por los servicios de farmacia.

Ante esta necesidad de mejora de la actividad, la SEFH ha desarrollado recientemente la «iniciativa 2020»<sup>5</sup>, cuya misión es establecer los objetivos a alcanzar para ese año desde el punto de vista de la farmacia asistencial. En lo que a AF se refiere, se pretende conseguir que el 100% de los hospitales proporcione AF continuada y seguimiento de tratamientos crónicos, incluyendo la monitorización continuada de la adherencia y problemas relacionados con la medicación (PRM) y Resultados Negativos de la Medicación, así como desarrollar planes de actuación individualizados, siempre en un entorno multidisci-

plinar. Otro aspecto a incorporar es la valoración de la satisfacción y los resultados en salud. Esta propuesta sigue la línea, aunque con objetivos más ambiciosos que la iniciativa 2015 de la Asociación Americana de Farmacia Hospitalaria-ASHP del 2016<sup>6</sup>. Para poder lograr estos objetivos, es necesario realizar un análisis de la situación actual de la AF al paciente VIH que nos permita sentar las bases para la mejora.

El objetivo de este estudio es describir la estructura con la que se lleva a cabo la actividad asistencial, docente e investigadora en torno a la AF al paciente VIH en los hospitales españoles.

## Material y métodos

Estudio observacional, transversal, pragmático y multicéntrico realizado entre Noviembre-2011 y Febrero-2012.

En el mismo se invitó a participar a todos los servicios de farmacia de hospitales españoles que estuvieran registrados en la SEFH como servicio legalmente constituido o tuvieran, al menos, un socio registrado trabajando y en los que se dispensara rutinariamente medicación antirretroviral. Se excluyeron aquellos que no disponían de datos de actividad entre 2007-2010.

El estudio se diseñó en dos fases. La primera, incluyó el diseño y validación de la encuesta. Para ello se aplicó la metodología Dilmon, donde cada pregunta fue evaluada para definir su claridad y reproducibilidad. Inicialmente se realizó un pilotaje con los nueve servicios de farmacia que formaban parte del comité coordinador del Grupo VIH-SEFH. Posteriormente se diseñó el cuestionario definitivo que constaba de 41 preguntas estructuradas en los siguientes bloques: tipo de hospital y persona que realiza la encuesta, estructura y recursos disponibles, actividad asistencial, intervenciones realizadas, comunicación con equipo multidisciplinar, actividades relacionadas con adherencia, registros y calidad, aspectos de gestión y farmacoeconomía y docencia e investigación.

En la segunda fase, tras el envío de una carta de invitación a los candidatos a participar, y posterior aceptación, se abrió un periodo de respuestas. Éste fue cumplimentado online a través de la web de SEFH. Solo se permitió la respuesta por parte de un miembro de cada hospital participante.

Se realizó un análisis descriptivo a través de una exploración o depuración estadística de los datos mediante métodos numéricos y gráficos, medias y desviaciones típicas o, en caso de distribuciones asimétricas, con

medianas y percentiles 25(P25) y 75(P75) y las variables cualitativas con porcentajes.

Para analizar la existencia de relaciones estadísticamente significativas entre la estructura de cada centro y cada una de las variables independientes se llevó a cabo un análisis bivalente aplicando la prueba de Chi cuadrado para las variables cualitativas o la prueba exacta de Fisher para las muestras con menos de cinco centros. Para las variables independientes continuas se utilizó la regresión logística.

## Resultados

Del total de 92 centros invitados, respondieron la encuesta un total de 86 centros hospitalarios. Las características de los hospitales participantes se muestran en la tabla 1. La mayoría de los cuestionarios (84,0%) fueron cumplimentados por un farmacéutico especialista adjunto.

En la tabla 2 se exponen las preguntas y respuestas sobre estructura y recursos disponibles. Prácticamente todos disponían de consulta, siendo la mitad de ellas de acceso independiente. En el 93,0% de los centros la consulta era compartida con el resto de patologías atendidas en pacientes externos y el 3,5% de los hospitales disponían de una consulta monográfica para pacientes con patologías víricas, ninguna de ellas era exclusiva para pacientes VIH. Los recursos disponibles fundamentalmente eran ordenador (98,8%), teléfono (93,0%) y programas específicos (89,5%). El grado de automatización fue bajo, ya que sólo el 8,1% de los hospitales disponía de robot dispensador o sistema de radiofrecuencia. En cuanto al personal, prácticamente en todos excepto uno, era el farmacéutico quien atendía la consulta de AF, siendo el personal de apoyo principalmente un técnico o auxiliar.

En la tabla 3 se muestran las preguntas y respuestas de los bloques de actividad asistencial, intervención y gestión, respectivamente. El horario de dispensación fue amplio, superando en la mayoría las 20 horas semanales. Por otro lado, el número de pacientes atendidos fue variable, estando determinado por el tipo de hospital. En

**Tabla 1.** Características de los hospitales participantes en el estudio

	N	%
Docente	70	81,4
No docente	16	18,6
Generalista	84	97,7
Monográfico	2	2,3
Público	73	84,9
Privado	13	15,1
<500 camas	43	50
≥500 camas	43	50

**Tabla 2.** Estructura y recursos disponibles para llevar a cabo la Atención Farmacéutica a pacientes

	N	%
La consulta de dispensación a pacientes VIH dispone de:		
Mostrador/ventanilla	59	68,6
Sala de espera	55	64
Consulta de acceso independiente	43	50
Consulta	42	48,8
La consulta de Atención farmacéutica es:		
Compartida con resto de patologías	80	93
No existe consulta de AF	3	3,5
Compartida con pacientes con patologías víricas	3	3,5
Exclusiva pacientes VIH	0	0
Indique tipo de personal dedicado al área de pacientes externos:		
Farmacéutico	85	98,8
Auxiliar/técnico de farmacia	54	62,8
Enfermería	17	19,8
Administrativo	14	16,3
Se dispone específicamente para esta área de:		
Ordenador	85	98,8
Teléfono	80	93
Programas específicos	77	89,5
Otros: robot dispensador, sistema de radiofrecuencia	7	8,1
Ninguna de las anteriores	1	11,6

\*Preguntas del cuestionario con múltiple respuesta.

cuanto a la periodicidad de dispensación, la mayoría respondieron realizarla mensualmente, aunque también era frecuente la dispensación bimensual o trimestral, salvo siete hospitales (8,1%) donde hacían coincidir la dispensación con la consulta médica y/o analíticas.

Las principales actividades asistenciales llevadas a cabo fueron la entrevista y resolución de consultas y la revisión y validación de la prescripción. Otra actividad común realizada por un amplio número de centros (69,8%) era la proporción de educación sanitaria sobre conductas inadecuadas. El objetivo prioritario marcado en el 93,0% de las consultas de AF era asegurar la comprensión del tratamiento prescrito durante primera dispensación y cambios de tratamiento. La AF era proporcionada fundamentalmente a pacientes nuevos y cambios (69,8%), mientras que el 27,9% realizaban AF continuada a todos los pacientes.

Respecto a la información al paciente, el 80,2% de los hospitales la ofrecían de forma oral y escrita. En cuanto a la monitorización de la adherencia, todos los hospitales, excepto dos, medían la adherencia, aunque sólo la mitad la determinaban de forma periódica. En otros casos se



**Tabla 3.** Preguntas y respuestas relacionadas con la actividad asistencial, intervenciones, adherencia, integración con el equipo asistencial y registros y calidad

	N	%		N	%
El horario de dispensación a la semana es:			13. La información proporcionada al paciente*:		
<10 horas	3	3,5	Se informa al paciente verbalmente sobre cuestiones que le preocupan acerca de su tratamiento	54	62,8
≥35 horas	38	44,2	Se informa al paciente verbalmente y por escrito sobre cuestiones que le preocupan acerca de su tratamiento	30	34,8
10-19 horas	1	1,2	Se informa al paciente tanto oral como por escrito sobre el correcto uso de medicamentos, interacciones, reacciones adversas	64	74,4
20-34 horas	44	51,2	Se informa sobre estilos de vida saludables que favorezcan la adherencia y consecución de objetivos terapéuticos	54	62,8
El número de pacientes VIH diferentes mensualmente atendidos es:			14. Entre las actividades asistenciales de la consulta se encuentran:		
<100	16	18,6	Estudio de la farmacocinética y farmacogenética de los fármacos antirretrovirales en la práctica asistencial	3	3,5
≥100 y <300	28	32,6	Proporcionar al paciente un fácil acceso del paciente al fármaco: presencial, telefónico, online..	85	98,8
≥300 y <500	22	25,6	Valoración de las cuestiones relacionadas con las resistencias víricas y asesorar al clínico	11	12,8
≥500	20	23,3	15. El farmacéutico principalmente realiza su actividad sobre:		
La dispensación se realiza generalmente con una periodicidad de			Pacientes nuevos	2	2,3
Mensual	48	55,8	Cambios de tratamiento, pacientes nuevos y a demanda	60	69,8
Cada 2-3 meses	31	36	Todos los pacientes	24	27,9
Coincidiendo con citas y/o analíticas	7	8,1	16. Marque los procesos en los que interviene principalmente el farmacéutico		
Número de pacientes atendidos por un fármaco en las visitas/consultas totales al mes			Validación de la prescripción	62	72,09
<100	33	38,4	Entrevista y resolución de consultas	82	95,3
≥100 y <300	22	25,6	Educación sanitaria sobre conductas inadecuadas	60	69,8
≥300 y <500	12	14	Dispensación	38	44,2
≥500	11	12,8	17. Se proporciona información sobre los tratamientos		
No se conoce	8	9,3	De forma oral y escrita	69	80,2
La consulta de AF*:			De forma oral	16	18,6
No se dispone de consulta	3	3,5	No se proporciona	1	0,01
Revisa y valida previa dispensación	66	76,7	18. Se realiza una actividad de identificación, prevención y manejo de PRM		
Dispone procedimiento de AF individualizada pacientes VIH	20	23,2	Siempre que se interviene	44	51,1
Dispone procedimiento normalizado de trabajo	55	63,9	Cuando el paciente manifiesta una duda	33	38,4
La consulta de AF incide principalmente sobre*:			Esporádicamente	12	13,9
Asegurar comprensión del tratamiento prescrito por parte del paciente durante la primera dispensación y cambios de tratamiento	80	93,02	No se realiza	5	5
Identificar, prevenir y manejar PRM* con los fármacos antirretrovirales, pero no para el resto de la medicación concomitante prescrita	33	38,4			
Realizar y potenciar el seguimiento de los objetivos clínicos marcados por el médico relacionados con la farmacoterapia en todas las dispensaciones periódicas	24	27,9			
Selección de los pacientes con mayor riesgo de sufrir PRM a los que la AF puede aportar un mayor valor añadido	39	45,3			

**Tabla 3.** Preguntas y respuestas relacionadas con la actividad asistencial, intervenciones, adherencia, integración con el equipo asistencial y registros y calidad (continuación)

	N	%		N	%
19. La información escrita disponible es:			26. Se participa de las decisiones terapéuticas*:		
De elaboración propia	64	74,4	Sí, se participa en algunos aspectos terapéuticos asistenciales relacionados con la terapia antirretroviral	41	47,7
De programas específicos	40	46,5	Sí, sólo de modo general, a través de la comisión de farmacia	34	39,5
Procedente de la industria	28	32,5	Sí, se participa en todos los aspectos terapéuticos asistenciales relacionados con la farmacoterapia antirretroviral	33	38,4
No se dispone de ella	6	7	27. La comunicación con el resto del equipo asistencial sobre cualquier aspecto relacionado con la farmacoterapia antirretroviral se realiza		
20. Se controla la adherencia del tratamiento*			Oralmente, a demanda	62	72,1
Cuando se sospecha mala adhesión	53	61,6	Por escrito, de forma sistemática	13	15,1
Periódicamente	46	53,5	Por escrito, a demanda	10	11,6
A petición del médico	30	34,9	No se realiza	1	1,2
En todas las condiciones anteriores	12	13,9	28. La comunicación con el resto del equipo asistencial incluye:		
No se realiza	2	2	Se debaten temas relacionados con el tratamiento y seguimiento por contacto vía email o telefónica	74	86
21. El método utilizado para su estimación es:			Sesiones periódicas conjuntas para valorar distintos aspectos relacionados con el tratamiento	8	9,3
Registros de dispensación	64	74,4	Con reuniones periódicas en las que se valoran temas a demanda	3	3,5
Combinaciones de métodos	20	23,3	No existe comunicación con el resto del equipo	1	1,2
Cuestionarios	2	2,3	29. El equipo solicita información a farmacia sobre*:		
22. Se investigan factores relacionados con la adherencia, si es subóptima			Varios (adherencia y cuestiones farmacológicas)	47	54,6
Sí, se intenta identificar causas	38	44,2	La adherencia	38	44,2
Sí, se intenta identificar causas y se interviene sobre ellas	16	18,6	Cuestiones de procedimiento/ burocráticas	26	30,2
No, únicamente se registra el resultado	11	12,8	No se solicita información	1	1,2
Sí, incluso si la adherencia es óptima	4	4,6	30. Están establecidos conjuntamente entre los servicios:		
23. Se potencia la comunicación y el registro de los datos de adherencia en la historia farmacoterapéutica			Solo esta establecido el modelo de prescripción-dispensación	58	67,4
Sí, pero solo se registra en los programas de dispensación de farmacia	35	40,7	Está establecido claramente el circuito asistencial, modelos de informes y sistemas de comunicación con los clínicos	14	16,3
Sí, pero solo se registra en los programas de dispensación de farmacia con posibilidad de visión por el clínico y en la historia farmacoterapéutica	26	30,2	Esta establecido un circuito para comunicar con el resto del equipo las incidencias diarias detectadas	9	10,5
Sí, pero solo se registra en los programas de dispensación de farmacia con posibilidad de visión por el clínico	13	15,1	Conjuntamente no hay establecido ningún documento	5	5,8
No	12	14	25. Se comunican los resultados de la intervención farmacéutica*		
24. Se dispone de datos clínicos de los pacientes			Sí, solo si se detectan problemas	65	75,5
Sí, hay acceso a la historia clínica	66	76,7	Sí, si lo demanda el equipo	26	30,2
Sí, se dispone de cargas virales y CD4 sistemáticamente	52	60,5	Sí, se envían al médico de forma sistemática	10	11,6
Sí, si se solicita expresamente	8	9,3	No	7	8,1
No	1	1,2			

**Tabla 3.** Preguntas y respuestas relacionadas con la actividad asistencial, intervenciones, adherencia, integración con el equipo asistencial y registros y calidad (continuación)

	N	%		N	%
31. La recogida de datos del historial farmacoterapéutico se realiza:			35. El servicio de farmacia se ocupa principalmente*:		
Informáticamente	48	55,8	Adquirir los medicamentos antirretrovirales	75	87,2
Informáticamente sólo el historial de dispensación	24	27,9	Implementar medidas de minimización de costes	57	66,3
Manualmente	8	9,3	Establecer y medir los indicadores de actividad, económicos y de calidad asistencial necesarios y proponer objetivos y valores estándar y estrategias	51	59,3
No se realiza	6	7	Participar en la evaluación y selecciones de medicamentos antirretrovirales	37	43,02
32. Los datos que se recogen incluyen*:			36. El servicio de farmacia dispone de*:		
Sólo historial de dispensación	57	66,3	Sistemas de información que permiten la asignación de costes por paciente y esquema terapéutico	76	88,4
Los anteriores más los datos de las intervenciones farmacéuticas	51	59,3	Programas que permitan una coordinación en política de medicamentos con el resto de hospitales de su servicio de salud	19	22,1
Dispensación, adhesión y PRM	47	54,6	Programas que permitan una coordinación en política de medicamentos con Atención Primaria	15	17,4
Además estimación de adhesión	37	43	37. La evolución del consumo de antirretrovirales en el período 2007-2010:		
33. Señale la afirmación que más se aproximan a su realidad*:			Ha sido creciente y proporcionada al número de pacientes nuevos	51	59,3
Manual de procedimientos normalizados de trabajo	64	74,4	Ha sido creciente y no proporcionada al número de pacientes nuevos	22	25,6
AF acreditado o en proceso de acreditación	20	23,3	Se ha estabilizado o incluso ha descendido en el período analizado	10	11,6
No se trabaja de forma normalizada	16	18,6	Ha sido creciente en la misma magnitud que el resto de patologías atendidas en pacientes externos	3	3,4
Manual más planes de mejora continua redactados	10	11,6	34. Se calculan indicadores:		
34. Se calculan indicadores:			Actividad, económicos y otros	38	44,2
Actividad, económicos y otros	38	44,2	Actividad, calidad y económicos	29	33,7
Actividad, calidad y económicos	29	33,7	Sólo económicos que exige la administración	12	13,9
Sólo económicos que exige la administración	12	13,9	Actividad+calidad	3	3,5
Actividad+calidad	3	3,5	No se calculan	2	2,4
No se calculan	2	2,4	Actividad	1	1,2
Actividad	1	1,2	Calidad	1	1,2
Calidad	1	1,2			

\*Preguntas del cuestionario con múltiple respuesta.

realizaba en sospechas de mala adherencia e incluso a petición del médico. El método de elección principal fueron los registros de dispensación, aunque en una cuarta parte de hospitales se combinaban varios métodos.

Por otro lado, prácticamente la totalidad de las consultas realizaban historia farmacoterapéutica (93,0%) y, aproximadamente la mitad de ellas, (54,6%) registraban datos relacionados con la dispensación, adherencia, PRM e intervenciones realizadas. En cuanto a los datos clínicos disponibles, la mayoría tenían acceso a la historia clínica y solían disponer de datos de cargas virales y niveles de CD4.

En cuanto a las cuestiones relacionadas con integración y comunicación con el equipo asistencial, la participación del farmacéutico en la toma de decisiones terapéuticas fue elevada, aunque hubo variabilidad en el grado de participación y la metodología para llevarlo a cabo. La comunicación con el equipo asistencial funda-

mentalmente se realizaba de forma oral y a demanda, una minoría de centros (12,8%) programaban sesiones o reuniones periódicas conjuntas donde se debatían temas relacionados con el TAR. El tipo de información solicitada estaba relacionadas con adherencia, aspectos farmacológicos y cuestiones burocráticas.

Durante el estudio, el 74,4% de los hospitales trabajaban de forma normalizada, aunque sólo un 23,3% de ellos estaban acreditados o en proceso. En cuanto al cálculo de indicadores, prácticamente todos los centros lo realizaban, a excepción de dos. Los indicadores más calculados eran los económicos, actividad y calidad.

En cuanto a la gestión y farmacoeconomía, además de encargarse de la adquisición de los fármacos antirretrovirales, también se llevaban a cabo medidas de minimización de costes (66,3%) o establecían indicadores, objetivos y estrategias a alcanzar.

Por otro lado, la mayoría de los encuestados respondieron que la evolución del consumo en fármacos anti-retrovirales había sido creciente, aunque el 59,3% opinaron que este incremento había sido proporcional al número de pacientes nuevos y el 25,6% opinaban lo contrario, mientras que un 11,6% consideraban que se había estabilizado o incluso descendido.

En el ámbito de la docencia y la investigación (Tabla 4), el 81,0% de los hospitales contaban con residentes. Sólo

en el 20,0% de los hospitales, la formación en el ámbito de la AF al paciente VIH permitía un alto nivel de formación o superespecialización.

En el campo de la investigación, la mayor parte habían participado en la realización de estudios de investigación, aunque éstos principalmente iban dirigidos al envío de comunicaciones a congresos. El 52,3% no habían publicado artículos científicos relacionados con este campo.

**Tabla 4.** Preguntas y respuestas relacionadas con la docencia e investigación

	N	%		N	%
El servicio de farmacia dispone de (responder sólo en caso de docencia FIR):			Ha realizado estudios de investigación sobre VIH de carácter descriptivo o comunicación de experiencias locales mediante estudios unicéntricos		
Un programa de rotación de residentes que incluye estancia durante unos meses por la consulta de AF28	40		0	42	48,8
Participar en la docencia de farmacéuticos residentes y otros farmacéuticos con el fin de mejorar los conocimientos, habilidades y actitudes	28	40	Menor que 5	37	43
Un modelo de docencia que permite alcanzar un alto nivel de formación	9	12,8	Entre 5 y 10	5	5,8
Un modelo de docencia que permite desarrollar superespecialización del farmacéutico hospitalario		57,2	Desconocido	1	1,2
			Más de 10	1	1,2
En el período 2007-2010. Indicar el número aproximado, si se conoce*			En el período 2007-2010. Indicar el número aproximado, si se conoce*		
Nº de cursos acreditados			Nº de proyectos de investigación relacionados con el VIH presentados a convocatorias de financiación en los últimos 3 años		
<5	44	51,2	0	55	64
5-10	29	33,7	Menor que 5	30	34,9
>10	6	7	Desconocido	1	1,2
Desconocido	1	1,2	Nº de publicaciones relacionadas con el VIH por los farmacéuticos del staff		
Nº de master realizados			0	45	52,3
0	47	54,7	Menor que 5	33	38,4
<5	38	44,2	Entre 5 y 10	7	8,1
Desconocido	1	1,2	Desconocido	1	1,2
Algún miembro del Servicio de farmacia ha participado en jornadas o reuniones no acreditadas durante este período			Proyectos de investigación relacionados con el VIH presentados a convocatorias de financiación en colaboración con otros centros en los últimos 3 años		
Menor que 5	45	52,3	0	66	76,7
Entre 5 y 10	15	17,4	Menor que 5	18	20,9
0	14	16,3	Desconocido	1	1,2
Más de 10	9	10,5	Entre 5 y 10	1	1,2
Desconocido	3	3,5	Publicaciones relacionadas con el VIH realizadas por los farmacéuticos del staff en colaboración con otros centros hospitalarios en los últimos 3 años		
En el período 2007-2010. Indicar el número aproximado, si se conoce*			0	75	87,2
Estudios de investigación sobre VIH enfocados al envío de comunicaciones a congresos nacionales o internacionales			Menor que 5	8	9,3
Menor que 5	41	47,7	Desconocido	2	2,3
0	23	26,7	Entre 5 y 10		
Entre 5 y 10	18	20,9			
Más de 10	3	3,5			
Desconocido	1	1,2			

## Discusión

El presente estudio representa la investigación más importante realizada hasta la actualidad sobre la estructura, procesos y resultados llevados a cabo en la AF al paciente VIH en ningún país del mundo.

Al no existir ninguna encuesta similar realizada, el único elemento comparativo sobre la evolución de la AF al paciente VIH+ en la última década en nuestro país que existe es el propiamente realizado por Ibarra et al.<sup>4</sup>. Con ello, comprobamos como, a nivel estructural y de recursos disponibles para la AF, nos encontramos en una situación similar en comparación con el análisis de situación del 2004, a excepción de que prácticamente todos realizan la AF en consultas frente al 71% en la encuesta previa. Otra diferencia es que actualmente se proporciona más información sobre tratamientos de forma oral y escrita (80,2% vs 67,0%); el farmacéutico interviene más en cambios de tratamiento, pacientes nuevos y a demanda (69,8% vs 50,0%) y se ha mejorado la monitorización de adherencia, de forma que solamente un 2% de los hospitales no la realizan frente al 19,0% en el 2004, siendo el registro de dispensación el método prioritario en ambas encuestas. Sin embargo, la adherencia al TAR sigue sin determinarse de forma periódica, a pesar de que constituye uno de los pilares básicos de la actividad asistencial a desempeñar por los farmacéuticos de hospital en las consultas de AF. La importancia de realizar un adecuado control de la adherencia se debe a que entre el 20-50% de los pacientes con TAR activo presentan adherencia inadecuada al mismo<sup>7,8</sup>. Las recomendaciones actuales de GESIDA<sup>9</sup> establecen que debe ser determinada con una combinación de varios métodos, sin embargo, según nuestro estudio esto solo ocurre en 23% de los casos. El acceso a la historia clínica del paciente también ha aumentado considerablemente respecto al 2004 (77,0% vs 15,0%) y aunque la participación del farmacéutico en la historia clínica no está totalmente implantada, era un aspecto que ni siquiera se contemplaba en la encuesta anterior como medio de comunicación con el equipo.

Por otro lado, pese al enorme avance de las tecnologías en los últimos años que ha supuesto el desarrollo de sistemas automatizados de dispensación o por radiofrecuencias y la, cada vez mayor relevancia de la seguridad en el marco de la calidad asistencial, en la actualidad son una minoría los hospitales los que han incorporado este tipo de recursos tecnológicos en sus consultas, aunque la gran mayoría de ellos con un éxito importante de resultados<sup>10,11</sup>.

Un aspecto común en todos los encuestados es la ausencia de consultas monográficas, aunque si que algunos hospitales disponían consultas para la AF a pacientes con patologías víricas. La principal dificultad que podría justificar esta situación, es la falta de recursos humanos, lo que obliga a una planificación estructural de estas características.

En cuanto a las actividades llevadas a cabo en las consultas de AF, se confirma la falta de homogeneidad en la práctica asistencial. La actividad estuvo principalmente centrada en la información al paciente, pero no en la intervención dirigida a la reducción de PRM o en la estratificación de pacientes, priorizando la actividad en aquellos con un mayor riesgo de tener PRM. A pesar de disponer de herramientas ya publicadas, como son el índice predictor<sup>12</sup> o el índice de complejidad<sup>13,14</sup>, que ayudan a optimizar el tiempo y proporcionar a cada paciente el seguimiento farmacoterapéutico adecuado, éstas no son aplicadas en las consultas en la práctica clínica habitual. Además, debemos ser conscientes de que el perfil del paciente VIH ha cambiado debido a la cronicidad de la enfermedad, lo que nos ha llevado a enfrentarnos a pacientes con otras comorbilidades y polimedicados, por lo que, como confirma el estudio Hernández et al.<sup>15</sup>, el desafío es afrontar en los próximos años la AF al paciente VIH+ en situación de cronicidad, excediendo los límites tradicionales de la AF centrada en una única patología. Sin duda, la incorporación del Modelo de Selección y AF de pacientes crónicos de la SEFH<sup>16</sup>, donde se incorpora al paciente VIH, servirá para establecer planes estratégicos de demanda e intervención a estos pacientes.

La AF al paciente VIH, tal y como se observó en 2004<sup>4</sup>, continúa proporcionándose en los momentos clave, es decir, en cambios de tratamiento y pacientes nuevos, y no de forma continuada. Por tanto, aún estamos lejos de conseguir los objetivos del 100% que propone la iniciativa 2020<sup>5</sup>. La causa que parece impedir la consecución de estos objetivos podría ser la enorme carga asistencial a la que se ven sometidos los servicios de farmacia. En el estudio Andhalusida<sup>17</sup>, la falta de tiempo fue considerada una de las principales barreras que limitaba el apoyo a la adherencia al TAR por parte de los profesionales sanitarios que atienden a estos pacientes.

Paralelamente, la potenciación del acto único prácticamente no se ha visto incorporado en la mayoría de hospitales, aspecto que no sólo mejora la calidad de vida, ya que tiene que acudir menos veces al hospital, sino que además, agiliza el circuito asistencial. Tal y como demostró el ARPAS<sup>18</sup>, la calidad de vida es un factor clave para conseguir una adecuada adherencia al TAR.

Otro aspecto a destacar es el limitado grado de integración dentro del equipo asistencial. Por ello, a pesar del importante papel y los beneficios que aporta el farmacéutico dentro del equipo multidisciplinar<sup>19</sup>, los datos indican que seguimos trabajando de forma individualizada y no se realiza una planificación conjunta.

Por otro lado, los grandes avances de la investigación nos han llevado a la posibilidad de individualizar el TAR a través de la incorporación de la farmacogenética y la farmacocinética, optimizando así la eficacia y seguridad de los tratamientos, reducir los costes y mejorar la calidad asistencial<sup>20</sup>. Sin embargo, a pesar de ello, la mayor parte de los hospitales participantes no han aplicado estos nuevos conocimientos en labor asistencial rutinariamente.

Respecto al grado de formación, en general es buena, Los resultados, indican disponibilidad de recursos que permiten mejorar los conocimientos sobre esta patología de forma permanente. Pero se sigue observando una falta de superespecialización del farmacéutico en este ámbito. Ya en el estudio Andhalusida<sup>17</sup> se observó que existía una falta de formación específica. Varios años después, observamos la misma situación debido a que no disponemos de consultas monográficas, lo que dificulta la especialización del farmacéutico en un área concreta. Estudios como el de Murphy et al.<sup>21</sup> demuestran como la incorporación de farmacéuticos especializados en VIH/SIDA consigue obtener mejores resultados clínicos en pacientes VIH+.

En cuanto al nivel de investigación, los resultados indican que la difusión y el factor de impacto alcanzado sigue siendo limitado. A pesar de que la creación del grupo de trabajo de VIH sirvió como trampolín para potenciar la investigación en esta área, todavía tenemos como reto la generación de nuevos conocimientos que nos ayuden a mejorar los resultados clínicos y la asistencia que se ofrecen en la práctica clínica habitual.

La situación actual de la docencia refleja la desigual formación proporcionada en los distintos centros. Una posible solución de este problema es la creación de un programa de formación homogéneo para todos los centros y supervisado por la SEFH y la Comisión Nacional de la Especialidad.

Respecto a las limitaciones del estudio, pese a que el porcentaje de respuestas no fue del 100% de todos los hospitales invitados, este se considero óptimo, consiguiéndose el tamaño estadístico suficiente de hospitales con diferentes características para alcanzar un porcentaje de respuestas representativo de cada tipología. Igualmente, pese a que el cuestionario realizado no está validado, la metodología de diseño y la adaptación comparativa al realizado en 2004, fue considerado el idóneo para poder llevar a cabo relaciones adecuadas.

En conclusión, el proceso asistencial de AF al paciente VIH+ en España constituye un elemento clave de la actividad de los Servicios de Farmacia hospitalaria, con un importante impacto económico asociado. Sin embargo, esta labor ha de adaptarse a un nuevo escenario donde se han de considerar aspectos como la cronicidad, la pluriopatología, la incorporación de nuevas tecnologías y la necesidad de estratificación de los pacientes para hacerla más eficiente.

## Bibliografía

- Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm.* 1990;47:533-43.
- Circular 11/91, de 17 de abril de 1992, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Cambio de ámbito de prescripción y dispensación en distintas especialidades farmacéuticas. Prosereme V.
- Codina C, Delgado O. Recomendaciones para desarrollar un programa de atención farmacéutica al paciente VIH. Disponible en: [http://www.sefh.es/sefhdescargas/archivos/Paciente\\_VIH.pdf](http://www.sefh.es/sefhdescargas/archivos/Paciente_VIH.pdf). [Consultado el 07-09-2012].
- Ibarra Barrueta O, Ortega Valín L, en representación del Grupo VIH de la SEFH. Encuesta de la situación de la atención farmacéutica en el paciente con VIH en España *Farm Hosp.* 2008;32:170-7.
- Sanjurjo M, Ribas J. Iniciativa 2020: hacia el futuro con seguridad. Disponible en: [http://www.sefh.es/sefhpdfs/desarrollo\\_2020.pdf](http://www.sefh.es/sefhpdfs/desarrollo_2020.pdf). [consultado el 05-02-2013].
- Myers CE. ASHP Health-System Pharmacy 2015 Initiative. *Am J Health Syst Pharm.* 2004;61:657.
- Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, Toldra A, Rovira T, Viladrich C, Bayes R, Burger DM, Negro E, Clotet B and The SERAD validation team. Assessing self-reported adherence to HIV therapy by questionnaire: The SERAD (self-reported adherence) study. *Aids Research and human retroviruses* 2007;23:1166-75.
- Giordano TP, Guzman D, Clark R, Charlebois ED, Bangsberg DR. Measuring adherence to antiretroviral therapy in a diverse population using a visual analogue scale. *HIV Clin Trials.* 2004;5:74-9.
- Casado JL, Codina C, Fernández J, Galindo MJ, Ibarra O, Llinas M, et al. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. Disponible en: [http://www.gesida-seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/Gesida\\_dcycrc2008\\_adherencia\\_TAR.pdf](http://www.gesida-seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/Gesida_dcycrc2008_adherencia_TAR.pdf). [Consultado el 07-06-2013].
- Saito Y, Suzuki R, Torikai K, Hasegawa T, Sakamaki T. Efficiency and safety of new radiofrequency identification system in a hospital. *Stud Health Technol Inform.* 2013;192:1032.
- Chang CH, Lai YL, Chen CC. Implement the RFID position based system of automatic tablets packaging machine for patient safety. *J Med Syst.* 2012 ;36:3463-71.
- Morillo Verdugo R, Martín Conde MT, Valverde Merino MP, Illaro Uranga A, Ventura Cerdá JM, Serrano López de las Hazas J, et al. Desarrollo y validación de un modelo predictivo para la identificación de pacientes infectados por el VIH con problemas relacionados con los medicamentos. Estudio predictor. *Farm Hosp.* 2012;36:343-50.
- McDonald MV, Peng TR, Sridharan S, Foust JB, Kogan P, Pezzini LE, Feldman PH. Automating the medication regimen complexity index. *J Am Med Inform Assoc.* 2013;20:499-505.
- The consensus of the Pharmacy Practice Model Summit. *Am J Health-Syst Pharm.* 2011;68:1148-52.
- Hernández Arroyo MJ, Cabrera Figueroa SE, Sepúlveda Correa R, Valverde Merino M de L, Iglesias Gómez A, Domínguez-Gil Hurlé A. Impact of a pharmaceutical care program on clinical evolution and antiretroviral treatment adherence: a 5-year study. *Patient Prefer Adherence.* 2013;7:729-39.
- Plan estratégico de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre Atención Farmacéutica al paciente crónico. Disponible en: [http://www.sefh.es/sefhpdfs/plan\\_estrategico\\_sefh\\_af\\_paciente\\_cronico2012.pdf](http://www.sefh.es/sefhpdfs/plan_estrategico_sefh_af_paciente_cronico2012.pdf). [Consultado el 01-06-2013].
- Morillo Verdugo R, Jiménez Galán R, Almeida González C. Perspectiva multidisciplinar del apoyo a la adherencia al tratamiento antirretroviral en Andalucía. Estudio Andhalusida. *Farm Hosp.* 2012;36:410-23.
- Ventura Cerdá JM, Casado Gómez MA, Escobar Rodríguez I, Ibarra Barrueta O, Ortega Valín L, Morales González JM. Preferencias, satisfacción y adherencia con el tratamiento antirretroviral: estudio ARPAS (II) *Farm Hosp.* 2007;31:340-52.
- Saberi P, Dong BJ, Johnson MO, Greenblatt RM, Cocohoba JM. The impact of HIV clinical pharmacists on HIV treatment outcomes: a systematic review. *Patient Prefer Adherence.* 2012;6:297-322.
- Michaud V, Bar-Magen T, Turgeon J, Flockhart D, Desta Z, Wainberg MA. The dual role of pharmacogenetics in HIV treatment: mutations and polymorphisms regulating antiretroviral drug resistance and disposition. *Pharmacol Rev.* 2012;64:803-33.
- Murphy P, Cocohoba J, Tang A, Pietrandoni G, Hou J, Guglielmo BJ. Impact of HIV-specialized pharmacies on adherence and persistence with antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care STDS.* 2012;26:526-31.

## Conflicto de intereses

Bristol-Myers Squibb ha colaborado con la Fundación Española de Farmacia Hospitalaria (FEFH) en el patrocinio del estudio Origen, sin intervenir en ningún aspecto relacionado con el diseño, promoción, monitorización y análisis e interpretación de los resultados. Igualmente, los autores de este manuscrito manifiestan su total independencia en la interpretación de los resultados y no representan a ninguna entidad o grupo.

## Lista alfabética de investigadores colaboradores en el Estudio Origen

- Amparo Flor Garcia. Hospital Virgen de La Luz. Cuenca.
- Amparo Talens Bolos. Hospital De San Juan S.V.S.
- Ana Cristina Minguez Cabeza. Hospital Txagorritxu. Álava.
- Ana Dobrito Palles. Hospital de Mérida.
- Angels Andreu Crespo. Hospital Germans Trias Pujol. Barcelona.
- Anna Murgadella Sancho. Hospital Dos de Mayo. Barcelona.
- Antònia Balet Duat. Alghaia Xarxa Asistencial de Manresa, Barcelona.
- Araceli Gómez Sánchez. Hospital Costa del Sol. Marbella, Málaga.
- Aurora Fernandez Polo. Hospital Universitario Vall d Hebron. Barcelona.
- Carmen Rosado Maria. Hospital Universitario Central de Asturias.
- Carolina Apezteguia Fernández. Hospital de Fuenlabrada.
- Concepción Esteban Alba. Hospital Infanta Leonor. Madrid.
- Cristina Capilla Montes. Hospital Universitario del Sureste. Arganda del Rey. Madrid.
- Cristina García Yubero. Hospital Infanta Sofía. Madrid.
- Daniel Ferràndez Martí. Hospital de Igualada. Barcelona.
- Elena Fernandez Díaz. Hospital Civil de Basurto. Bilbao.
- Elena Garcia Benayas. Hospital Severo Ochoa. Madrid.
- Ernesto Sánchez Gomez. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.
- Esmeralda Ríos Sánchez. Hospital Universitario de Puerto Real. Cádiz.
- Esteban Valverde. Hospital Carlos Haya. Málaga.
- Francisco Fernández Cortés. Hospital Comarcal dInca. Mallorca.
- Francisco Rodríguez Lucas. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.
- Gabriel Mercadal Orfila. Hospital Mateu Orfila. Menorca.
- Herminia Navarro Aznarez. Hospital Miguel Servet. Zaragoza.
- Inmaculada López Rodríguez. Hospital Xeral-Calde. Lugo.
- Inmaculada Nacle López. Hospital San Juan de la Cruz. Úbeda, Jaén.
- Isabel Moya Carmona. Hospital Nuestra Señora de la Victoria. Málaga.
- Javier Aranda García. Hospital Comarcal de Don Benito. Badajoz.
- Javier Sánchez Rubio Fernández. Hospital Infanta Cristina. Madrid.
- Jesús María Fernández Martin. Hospital de Poniente. Almería.
- Joaquin Ignacio Serrano Lopez de las Hazas. Fundación Hospital Son Llatzer. Mallorca.
- Jose Carlos Roldan Morales. Hospital de la Línea. Cádiz.
- José Manuel Martínez Sesmero. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.
- Jose Manuel Ventura Cerdá. Hospital General de Castellón.
- Juan Gonzalez Valdivieso. Consorci Sanitari Terrassa. Barcelona
- Laura Anoz Jiménez. Hospital Can Misses. Formentera.
- Luis Margusino Framiñan. Hospital Juan Canalejo. A Coruña.
- Luis Ortega Valin. Hospital de León.
- Luis Sánchez-Rubio Ferrández. Hospital de San Pedro. La Rioja.
- M.<sup>a</sup> Antonia Maestre Fullana. Hospital de Manacor. Mallorca.
- M.<sup>a</sup> Teresa Sánchez Sánchez. Hospital Clínico Universitario de Salamanca.
- M.<sup>a</sup> del Carmen Marín Guzmán. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada.
- M.<sup>a</sup> Carmen Moriel. Hospital de Móstoles. Madrid.
- M.<sup>a</sup> Rosa Ortiz Navarro. Hospital General de Albacete.
- Maite Martín Conde. Hospital Clinic. Barcelona.
- Margarita Aguas. Hospital Universitario Sagrado Corazón. Sevilla.
- María Ángeles Campos Fdez de Sevilla. Hospital de Henaes. Madrid.
- M.<sup>a</sup> José Huertas Fernández. Hospital Puerta del Mar. Cádiz.
- Mercedes Gimeno Gracia. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.
- Monica Estelrich. Fundación Hospital Comarcal Sant Antoni Abat. Barcelona
- M. Paz Valverde Merino. Hospital Clínico Universitario de Salamanca.
- Natalia Larrea Goñi. Hospital de Navarra.
- Nuria Rudi Sola. Hospital Parc Taulí. Sabadell, Barcelona.
- Paloma Terroba Alonso. Hospital San Agustín. Linares, Jaén.
- Paula Arcenillas Quevedo. Hospital Mutua Terrasa. Terrasa, Barcelona.
- Pilar Gómez Germá. Hospital de Jerez. Cádiz.

Ramón Morillo Verdugo. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

Raquel Medina Comas. Hospital Infanta Cristina. Badajoz.

Rosa Anton Torres. Hospital General Universitario de Elche. Alicante.

Rosa Fuster Ruiz de Apodaca. Hospital de la Marina Baixa. Villajoyosa, Alicante.

Susana Pellicer Lorenzo. Hospital Meixoeiro. Vigo.

Teresa Arranz castella. Hospital Villafranca del Penedés. Barcelona.

Vera Areas del Aguila. Hospital General de Ciudad Real.

Aitziber Illaro Uranga. Hospital Marqués de Valdecilla. Santander.

Amparo Lluch colomer. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Ana Acuña Vega. Complejo Hospitalario de Jaén.

Antonia Casas Martinez. Hospital Naval del Ferrol.

Antonia Sánchez Arcos. Hospital de Torrecárdenas. Almería.

Cristina Latre Gorbe. Hospital San Juan de Dios. Esplugues de Llobregat, Barcelona.

Elena Arroyo. Hospital de Elda. Alicante.

Emilio Monte Boquet. Hospital Universitario la Fé. Valencia.

Estefanía Alañón Plaza. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.

Gador callejon callejon. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Tenerife.

Joaquin Plaza Anierte. Hospital Morales de Meseguer. Murcia.

Josefa Polache Vengud. Hospital General del S.V.S. Valencia.

Juan Manuel Rojo Valdes. Hospital de Conxo. Santiago de Compostela.

M.<sup>a</sup> Ángeles Parada Aradills. Hospital Sant Jaume. Manlleu, Barcelona.

Macarena Bonilla Porras. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

María Aranzazu Ais Larosgitia. Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

María López Brunso. Hospital de Palamos. Girona.

Montserrat Masip Torné. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Olatz Ibarra Barrueta. Hospital de Galdakao-Usansolo. Vizcaya.

Olatz Urbina Bengoa. Hospital General Santiago Apostol Txagorritxu. Álava.

Patricia Sanmartin Fenollera. Fundación Hospital Alcorcón. Madrid.

Paz Quesada Sanz. Hospital Punta de Europa. Algeciras, Cádiz.

Pere Ventayol Bosch. Hospital General de Mallorca.





## ORIGINALS

# Use of Web 2.0 tools by hospital pharmacists

B. Bonaga Serrano, R. Aldaz Francés, M. R. Garrigues Sebastián and M. Hernández San Salvador

*Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario. Albacete. España.*

### Abstract

**Objective:** Web 2.0 tools are transforming the pathways health professionals use to communicate among themselves and with their patients so this situation forces a change of mind to implement them. The aim of our study is to assess the state of knowledge of the main Web 2.0 applications and how are used in a sample of hospital pharmacists.

**Method:** The study was carried out through an anonymous survey to all members of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH) by means of a questionnaire sent by the Google Drive® application. After the 3-month study period was completed, collected data were compiled and then analyzed using SPSS v15.0.

**Results:** The response rate was 7.3%, being 70.5% female and 76.3% specialists. The majority of respondents (54.2%) were aged 20 to 35. Pubmed was the main way of accessing published articles. 65.2% of pharmacists knew the term "Web 2.0". 45.3% pharmacists were Twitter users and over 58.9% mainly for professional purposes. Most pharmacists believed that Twitter was a good tool to interact with professionals and patients. 78.7% do not use an aggregator, but when used, Google Reader was the most common.

**Conclusion:** Although Web 2.0 applications are gaining mainstream popularity some health professionals may resist using them. In fact, more than a half of surveyed pharmacists referred a lack of knowledge about Web 2.0 tools. It would be positive for pharmacists to use them properly during their professional practice to get the best out of them.

### Uso de las herramientas de la Web 2.0 por parte de los farmacéuticos hospitalarios

#### Resumen

**Objetivo:** Las herramientas de la Web 2.0 están transformando los canales que los profesionales sanitarios emplean para comunicarse entre sí y con los pacientes por lo que esta situación obliga a un cambio de mentalidad para implementarlas. El objetivo de este estudio fue evaluar el grado de conocimiento y aplicación de las principales herramientas Web 2.0 por parte de farmacéuticos hospitalarios.

**Método:** El estudio se llevó a cabo mediante una encuesta anónima dirigida a todos los miembros de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) a través de la aplicación Google Drive®. Después de completarse los 3 meses del período de estudio, los datos recogidos se analizaron usando SPSS v15.0.

**Resultados:** La tasa de respuesta fue del 7,3%, siendo el 70,5% mujeres y el 76,3 % especialistas. La mayoría de los que respondieron (54,2%) estaban en el rango de edad de 20 a 35 años. Pubmed fue el medio principal de acceder a los artículos publicados. El 65,2% de los farmacéuticos conocía el término "Web 2.0". El 45,3% eran usuarios de Twitter, de los cuales un 58,9% principalmente para uso profesional. La mayoría creía que Twitter era una buena herramienta para interactuar entre los profesionales y los pacientes. El 78,7% no usaba un agregador, pero cuando lo hacían, Google Reader era el más habitual.

**Conclusión:** Aunque las aplicaciones de la Web 2.0 están ganando popularidad, algunos profesionales sanitarios se resisten a utilizarlas. De hecho, más de la mitad de los farmacéuticos entrevistados manifestaba un nulo conocimiento de las herramientas de la Web 2.0. Sería positivo que los farmacéuticos las usasen adecuadamente durante su práctica profesional para sacarles el máximo partido.

#### KEYWORDS

Web 2.0; Pharmacist; Internet

#### PALABRAS CLAVE

Web 2.0; Farmacéutico; Internet

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: beatrizbonaga@gmail.com (Beatriz Bonaga Serrano).

## Introduction

In the last decade important changes have been happening throughout the Internet. The population is getting more interested and looking for information by surfing the web, so technology has to adapt to modern times. As more people gain access to the Internet, patients seeking health-care information for themselves or their family members will likely increase. The Internet has become one of the most important places where patients<sup>1</sup> and professionals<sup>2</sup> resolve their information needs about health and medicine. Related to that, a recent study published in 2013 stated that almost all patients (99.3%) primarily use social media for health related reasons, with Facebook and Twitter being the first and second most common, respectively.<sup>3</sup> With respect to professionals, in 2008, the European Commission published a survey stating that approximately 66.0% of general practitioners use the Internet during consultations.<sup>4</sup> As a result of technological advances, a new way of accessing and sharing information called «Web 2.0» has emerged across the word wild web (www). This term, sometimes a little bit undefined, refers to a number of evolved applications, open and social in nature, that allow users to share information. It hasn't yet been established what exactly the term involves, but the general concept is a new set of online applications embracing openness among users, other applications, social connections, and collective intelligence.<sup>5,6</sup> Due to users capacity to create new content, the design is focused on them. In this way, as time goes on, virtual communities are emerging. Through Web 2.0 tools, people obtain information and contribute to online content in an interactive networked environment that gets richer as more people use it. The main difference between Web 2.0 («social web») and Web 1.0 («static web») is the bidirectionality, contents can be more easily generated and published by users. As a result of their capacity to create and distribute information, these Web 2.0 applications are usually used to generate and spread knowledge. Web 2.0 technology encourages a more human approach to interactivity on the web, better support group interaction and fosters a greater sense of community in a potentially social environment.<sup>7</sup>

Web 2.0 integrates really simple syndication (RSS) technology. RSS assists Internet users in keeping abreast of changes in websites that they are interested in. In order to take advantage of RSS feeds (special type of file) an aggregator or feed reader is required. The feed reader is an application that notifies users of new syndicated contents of the desired web pages to avoid checking everyday if new contents have been added.<sup>5,7,8</sup> There are several kinds of feed reader. Netvibes, is an online aggregator that allows users to create a virtual dashboard including all feeds you are interested in.

With this technology «revolution», Web 2.0 and social media are transforming the pathways health professionals use to communicate among themselves and with their patients. Our relationships are becoming stronger and different than they used to be with static websites. The use of

these tools by physicians is increasing, in fact, data suggest that almost 90.0% of physicians use Web 2.0 tools in their medical practice.<sup>9</sup> Among those who have already taken their first steps in the sphere of Web 2.0 are plastic surgeons<sup>10,11</sup> and nephrologists.<sup>12</sup> All the changes that are emerging in technology have modified the way of sharing information. This situation generates the need of implementing new technologies in our daily work. Related to that, the American Society of Health Pharmacists (ASHP) encourages pharmacy professionals working in hospitals and health systems to adapt to new technologies and to do it in a professional, responsible, and respectful manner.<sup>13</sup>

There are limited published data regarding the application of Web 2.0 applications within professional pharmacy activities, above all hospital pharmacists. For this reason, we decided to carry out this work, in order to get to know where hospital pharmacists are in this field. The aim of our study is to assess the state of knowledge of the main Web 2.0 applications and how are used in a sample of hospital pharmacists.

## Method

The study was carried out through an anonymous survey in March of 2013. The survey was conducted online and participants were recruited through email lists. The surveyed population included all pharmacist members of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH). SEFH is a scientific association dedicated to distribute knowledge about hospital pharmacy. Up to now it counts about 2.800 hospital pharmacists as active members.

The questionnaire was sent through an application called Google Drive®. Google Drive® is a freeware web-based office suite that allows users to create and edit documents online while collaborating in real-time with other users. An electronic request was sent by mail to every SEFH member. The invitation described the project purpose and also provided the link to access the survey. To ensure an adequate response rate, one reminder email was sent on April 2013. The survey was closed on June 2013.

The survey consisted of twelve questions designed to assess the state of knowledge and use of the Web 2.0 applications. Participants were queried about:

- Demographic data: sex and age. Three age categories were present in the study: age 20 to 35, 36 to 50 and 51 to 65
- Professional category: hospital pharmacy specialist or resident
- Habitual means of access to published articles in journals databases: electronic library of the institution, Pubmed, Google Scholar, request to the librarian, other methods
- Knowledge about Web 2.0 and tools included
- Use of Twitter and main purpose of use
- Belief in Twitter as a good tool to share information among professionals and among professionals and patients

- Use of RSS technology and a specific question of Netvibes (online feed reader)

After the 3-month study period was completed, collected data were compiled and then analyzed through SPSS v 15.0. Due to nature of variables, qualitative, a chi-square test ( $\chi^2$ ) was applied.

## Results

A total of 203 survey recipients completed the survey, resulting in a 7.3% response rate. 70.5% of surveyed people were female and 76.3% hospital pharmacist specialists. The majority of respondents (54.2%) were aged 20 to 35, 33.8% were 36 to 50 and the rest 51 to 65 years.

The obtained results are shown in table 1 and table 2.

## Discussion

Social media have changed the way in which people interact and develop personal and professional relationships. For health professionals, the question of embracing social media depends on how we ought to behave with these tools. It seems that uptake of these advances is still relatively low among hospital pharmacists. To carry on the study, we decided to use Google Drive® due to the feasibility of sending the online survey to all SEFH members. In this study, a 7.3% rate of response has been obtained which does not agree with other published results. 14.5% of pediatricians returned an online questionnaire to assess use of Internet.<sup>14</sup> 20.8% of plastic surgeons answered a survey the objective of which was to examine use of social media.<sup>11</sup> In a study of pharmacists to define usage patterns of Facebook and Twitter and assess perceptions regarding use of social media within professional practice, the response rate was 49.2%.<sup>15</sup> This variability might be due to the study sample in each study ( $n=2,800, 1,335, 1,000, 155$ , respectively). In the last cited study the reason could be the inclusion of several subgroups of pharmacists (all pharmacists registered as advanced pharmacy practice experience preceptors with Purdue University College of Pharmacy). Whereas, our study is focused on hospital

pharmacists. We compared our results with other studies including online surveys to physicians because we did not find any more related to pharmacists.

In line with other works, Pubmed is the most frequently consulted database for seeking published articles.<sup>14</sup> A recent published study showed that almost 60.0% of physicians use medical research databases to obtain medical information online.<sup>2</sup> With respect to knowledge, in our study, it has been seen that more than a half of surveyed hospital pharmacists were aware of the meaning of Web 2.0 as well as the included tools. This last variable was linked to age such that younger pharmacists know more about this topic than older ones but there were no significant statistical differences. Our finding is in concordance with the 89.0% of surveyed junior physicians that used at least one Web 2.0 tool in their medical practice.<sup>16</sup> Moreover, younger pediatricians are more likely to be influenced in their clinical decisions by information found on the web.<sup>14</sup> Surprisingly, hospital pharmacy specialists master this topic compared with pharmacist residents. It may be due to most pharmacist specialists being young.

Web 2.0 applications can be grouped into various categories according to functionality. Blogs are tools that allow us to create and share knowledge continuously, providing also a mechanism for reader feedback. They are also being used as an online source for health and medical information. A published study in 2010 that assessed the characteristics of pharmacists blogs showed that the vast majority (70.5%, 31 of 44) of them included some type of discussion of pharmacologic therapies.<sup>17</sup> Microblogs, such as Twitter, allow much shorter versions of posts and are limited to 140 characters. Less than 50.0% of surveyed pharmacists stated they had a Twitter account. Previous studies showed that 60.0% pharmacists<sup>15</sup> and 96.0% plastic surgeons<sup>11</sup> asserted they had an account on Facebook. About Twitter, only 9.0% pharmacists<sup>15</sup> and approximately 47.0% plastic surgeons<sup>11</sup> had an account. In a recent survey of hospital pharmacists, about 43.0% used Web 2.0 applications to interact with other professionals, Facebook and blogs being the most used.<sup>18</sup> Furthermore, the evidence of the take up of these tools by pharmacists is limited but is increasing as times goes by. In our study, more than a half of the surveyed hospital pharmacists who referred using Twitter mainly did it in a professional way. Our results are not in concordance with other published results. Recent studies show that pharmacists have used social media primarily for personal purposes.<sup>19</sup> A study published in 2011 showed that over 90.0% of pharmacist respondents indicated they used Facebook primarily for social purposes. Additionally, 29.0% of respondents were not interested in using Facebook or Twitter for any professional activity.<sup>15</sup> In the Spanish hospital pharmacy setting, several activities have been developed not only personal but also professional. Blogs have been used for giving professional opinion or even to inform patients.<sup>20</sup> Nowadays, the number of pharmacy organizations and hospitals that are creating

**Table 1.** Way in which most frequently hospital pharmacists looking for published articles

	Number of pharmacists (n)	Percentage (%)
Pubmed	110	54.2
Electronic library of institution	66	32.5
Google Scholar	17	8.4
Others	6	3.0
No answer	3	1.5
Library	1	0.4
Total	203	100

**Table 2.** Obtained results through the online survey

	Percentage of users with positive answers (%) (n = 203)		Statistical analysis between variables (p)		
Knowledge about Web 2.0 and included tools	65.2		Based on age	p = 0.829	
			Professional category	p = 0.022	
Have an account on Twitter and main purpose of use	45.3	20 to 35	64.4	Based on age	p = 0.023
		36 to 50	26.7		
		51 to 65	8.9		
Main purpose of use by Twitter users	Professional	58.9			
	Personal	41.1			
Belief in Twitter as a good tool to share information among	Professionals	50.3			
	Professionals and patients	71.8			
Use of a feed reader	21.3	Google Reader	46.6		
		Netvibes	36.7		
		Others	16.7		
Knowledge about Netvibes	33.5				

organizational Facebook and Twitter sites to reach out to pharmacy and other health professionals is rising. Hospital pharmacists are «managers» of knowledge and have to be updated on a wide range of topics to give answers to questions from practitioner and patients. Hence, Twitter accounts to distribute information related to drugs and relevant published articles have been implemented in several drug information centers.<sup>21</sup> Nevertheless, the use of social media tools by pharmacists for professional development will likely continue to evolve. 36.0% of surveyed hospital pharmacists knew the term «Health 2.0».<sup>18</sup>

If we compare our results with other studies focused in other health professionals we do not see any concordance. In 2010, 50.0% of surveyed physicians used social media for personal reasons.<sup>15</sup> As indicated in a study published in 2011 focused on social media use in plastic surgeons only 28.2% use these tools with a professional objective in mind.<sup>11</sup> A study carried out in 2013 whose objective was to investigate use of social media declared 59.3% of health professionals use social media tools with Facebook and Youtube being the most common, and only 26.8% for health related reasons.<sup>3</sup> Physicians use social media mainly for personal purposes, with a growing minority using it to directly interact with patients or in other ways that augment clinical care.<sup>22</sup>

These discrepancies are possibly due to the period in which articles were published. As we can see, use of social media tools is increasing<sup>23</sup> so in 2013 results could be different. Another possible reason is the sample surveyed for

the study, because not all professionals have the same needs and purposes of use social media on daily work. As factors that may contribute to avoid using these tools with professional purposes could highlight the lack of familiarity and concerns about the privacy and security of health related information. In fact, a recent study shows that plastics surgeons referred not using social media to maintain a sense of professionalism, preserve patient confidentiality and avoid becoming too accessible.<sup>10</sup> Moreover, 72.0% of physicians revealed as reasons against using the Web 2.0 the limits to information found such as quality and information overload. In the same study, 93.0% of physicians cited the ease of use as the main motivation for using the internet for finding and sharing information.<sup>16</sup>

This technological environment forces us to change our mind and introduce in a new way of connecting people and spreading new information through them. 3.0% of pharmacists do not recommend any webpage to patients, in 30.0% of cases due to the excess of information which was even considered potentially harmful.<sup>20</sup>

With respect to the use of RSS technology, no published data were found to compare with our study results. We cited Google Reader and Netvibes as the most used aggregators. However it is surprising that almost 80.0% of surveyed pharmacists did not use this tool.

If public health is considered, Web 2.0 is challenging traditional health promotion models and prompting the advancement of innovative health promotion and communication methods with rigorous impact assessment. Social

media has been heralded as a powerful tool for interactive health promotion. The interactivity of Web 2.0 increases audience participation, allowing them to construct health promotion messages and interventions.<sup>24</sup> As our results showed, 69.7% of surveyed pharmacists didn't consider Twitter a good tool to promote information between professionals and patients. Indeed Twitter intervention promoted a multivitaminic habit among college-aged females.<sup>25</sup> In general Web 2.0 applications and general Internet access have augmented the availability and accessibility of health related information. Social media sites such as «patients like me» ([www.patientslikeme.com](http://www.patientslikeme.com)) or Facebook<sup>26</sup> allow individuals to communicate freely and engage in real time information exchanges with others experiencing the same diseases. Healthcare practitioners connect with individual patients through social media applications such as Facebook. In this way, accepting a Facebook friend request the practitioner could learn more about the patient's lifestyle and other factors that may affect his/her health.<sup>27</sup> As possible limitations of the study, it would have been interesting to include in the work the assessment of use of other Web 2.0 applications so as to compare with the published results. Another possible limitation is the small number of published articles related to use of web 2.0 tools by hospital pharmacists, that's why we have compared results with other health samples.

## Conclusion

More than a half of surveyed pharmacists referred to the absence of knowledge about Web 2.0 tools not being related to age. Although the application of these tools is gaining mainstream popularity, some health professionals may resist using them. In fact approximately 60.0% of surveyed pharmacists use Twitter accounts for professional purposes. With the expanding presence of healthcare institutions, hospital organizations and pharmaceutical companies, using social media tools as a way of communication, it would be a positive thing that pharmacists use them during their professional practice. Much still remains to be done in this field so it is necessary to encourage professionals to use these tools in a beneficial manner. Only in this way can we get the best out of them.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses.

## Bibliography

- Schwartz KL, Roe T, Northrup J, Meza J, Seifeldin R, Neale AV. Family medicine patients use of the Internet for health information: a MetroNet Study. *J Am Board Fam Med.* 2006;19:39-45.
- Kritz M, Gschwandtner M, Stefanov V, Hanbury A, Samwald M. Utilization and perceived problems of online medical resources and search tools among different groups of European physicians. *J Med Internet Res.* 2013;15:122.
- Antheuni ML, Tates K, Nieboer TE. Patients' and health professionals' use of social media in health care: Motives, barriers and expectations. *Patient Educ Couns.* 2013.
- European Commission, Information Society and Media Directorate General: Benchmarking ICT Use among General Practitioners in Europe: Final Report. Bonn: Empirica; 2008.
- Cain J, Fox BI. Web 2.0 and pharmacy education. *Am J Pharm Educ.* 2009;73:120.
- O'Reilly T. What is Web 2.0? Design patterns and business models for the next generation of software. Available at: <http://www.oreil.lynet.com/lpt/a/6228>. Accessed 4/4/13
- Kamel Boulos MN, Wheeler S. The emerging web 2.0 social software: an enabling suite of sociale technologies in health and health care education. *Health Info Libr J.* 2007;24:2-23.
- Doree J RSS A Brief Introduction *J Man Manip Ther.* 2007;15:57-8.
- Pittler M, Mavergames C, Ernst E, Antes G. Evidence-based medicine and web 2.0 : friend or foe? *Br J Gen Pract.* 2011;61:302-3.
- Vardanian AJ, Kusnezov N, Im DD, Lee JC, Jarrahy R. Social media use and impact on plastic surgery practice. *Plast Reconstr Surg.* 2013;131:1184-93.
- Wheeler CK, Said H, Prucz R, et al. Social media in plastic surgery practices: emerging trends in north America. *Aesthet Surg J.* 2011; 31:435-41.
- Santoro E, Quintaliani G. Using web 2.0 technologies and social media for the nephrologist. *G Ital Nefrol* 2013;30.
- American Society of Health-System Pharmacists (ASHP). ASHP statement on use of social media by pharmacy professionals: developed through the ASHP pharmacy student forum and the ASHP section of pharmacy informatics and technology and approved by the ASHP Board of Directors on April 13, 2012, and by the ASHP House of Delegates on June 10, 2012. *Am J Health Syst Pharm.* 2012;69:2095-7.
- Romano M, Gesualdo F, Pandolfi E, Tozzi AE, Ugazio AG. Use of the Internet by Italian pediatricians: habits, impact on clinical practice and expectations. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2012;12:23.
- Kukreja P, Heck Sheehan A, Riggins J. Use of Social Media by Pharmacy Preceptors. *Am J Pharm Educ.* 2011;75:176.
- Hughes B, Joshi I, Lemonde H, Wareham J. Junior physician s use of web 2.0 for information seeking and medical education: a qualitative study. *Int J Med Inform.* 2009;78:645-55.
- Clauson KA, Ekins J, Goncz CE. Use of blogs by pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2010;67:2043-8.
- Fernández Lisón LC, Monte Boquet E, Briegas Morera D, Calvo Araguete ME, Durán de los Santos AA. Uso de Internet y aplicaciones Web 2.0 en el ejercicio de la farmacia hospitalaria [abstract]. Aceptado en 57 Annual Meeting of the Spanish Society of Hospital Pharmacists. Bilbao (Spain), 2-5 October 2012.
- Alkhateeb FM, Clauson KA, Latif DA. Pharmacist use of social media. *Int J Pharm Pract.* 2011;19:140-2.
- Fernández Lisón LC, Juárez Giménez JC, Monte Boquet E. Salud 2.0: nuevas herramientas de comunicación para el ejercicio profesional de la farmacia hospitalaria. *Farm Hosp.* 2012;36:313-4.
- Juárez Giménez JC, Puyal González C, Pérez Ricart A, Lalueza Broto P, Girona Brumos L. Professional use of Twitter for drug information. *Eur J Hosp Pharm.* 2012;19:346.
- Chretien KC, Kind T. Social media and clinical care: ethical, professional, and social implications. *Circulation.* 2013;127:1413-21.
- Von Muhlen M, Ohno-Machado L. Reviewing social media use by clinicians. *J Am Med Inform Assoc.* 2012;19:777-81.
- Chou WY, Prestin A, Lyons C, Wen KY. Web 2.0 for Health Promotion: Reviewing the Current Evidence. *Am J Public Health.* 2013; 103:9-18.
- Mackert M, Kim E, Guadagno M, Donovan-Kicken E. Using Twitter for prenatal health promotion: encouraging a multivitamin habit among college-aged females. *Stud Health Technol Inform.* 2012; 182:93-103.
- Zhang Y, He D, Sang Y. Facebook as a Platform for Health Information and Communication: A Case Study of a Diabetes Group. *J Med Syst.* 2013;37:9942.
- Cain J, Romanelli F, Brent F. Pharmacy, social media, and health: opportunity for impact. *J Am Pharm Assoc.* 2010;50:745-51.



ORIGINALES

## Uso de la metodología Seis Sigma en la preparación de mezclas de nutrición parenteral

M. F. Silgado Bernal<sup>1</sup>, I. Basto Benítez<sup>2</sup> y G. Ramírez García<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Jefe Mejoramiento de Calidad y Programa Seis Sigma. <sup>2</sup>Jefe de Servicios Farmacéuticos. <sup>3</sup>Coordinador de Aseguramiento de Calidad. Hospital Universitario Fundación Santafé de Bogotá. Colombia.

### Resumen

**Objetivo:** Usar las herramientas de la metodología Seis Sigma para el control estadístico de elaboración de mezclas de nutrición parenteral en el punto crítico de control gravimétrico.

**Métodos:** Entre agosto de 2010 y septiembre de 2013 se realizó análisis gravimétrico al 100% de las mezclas dividiendo los datos en dos grupos adultos y neonatos. Se determina el porcentaje de aceptación, las gráficas de tendencia y el nivel de sigma. Se realizó análisis de normalidad con el test Shapiro Wilk y se calcula el porcentaje total de mezclas dentro de límites de especificación.

**Resultados:** Los datos de gravimetría entre agosto de 2010 y septiembre de 2013 cumplen con el test de normalidad ( $W = 0,94$ ) y presentan mejoramiento en el nivel de sigma a través del tiempo llegando a 6/6 en adultos y 3.8/6 para neonatos. Se logra que el 100% de las mezclas para adultos y neonatos cumplan con límites de especificación, estando siempre dentro de los límites de control del proceso.

**Conclusión:** Los planes de mejoramiento junto a las herramientas de la metodología Seis Sigma permiten controlar el proceso, garantizando la concordancia entre la orden médica y el contenido de la mezcla.

### Use of the Six Sigma methodology for the preparation of parenteral nutrition mixtures

#### Abstract

**Objective:** To use the tools of the Six Sigma methodology for the statistical control in the elaboration of parenteral nutrition mixtures at the critical checkpoint of specific density.

**Methods:** Between August of 2010 and September of 2013, specific density analysis was performed to 100% of the samples, and the data were divided in two groups, adults and neonates. The percentage of acceptance, the trend graphs, and the sigma level were determined. A normality analysis was carried out by using the Shapiro Wilk test and the total percentage of mixtures within the specification limits was calculated.

**Results:** The specific density data between August of 2010 and September of 2013 comply with the normality test ( $W = 0.94$ ) and show improvement in sigma level through time, reaching 6/6 in adults and 3.8/6 in neonates. 100% of the mixtures comply with the specification limits for adults and neonates, always within the control limits during the process.

**Conclusion:** The improvement plans together with the Six Sigma methodology allow controlling the process, and warrant the agreement between the medical prescription and the content of the mixture.

#### PALABRAS CLAVE

Nutrición parenteral; Seis Sigma; Control de calidad

#### KEYWORDS

Parenteral nutrition; Six Sigma; Quality control

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ggiovanni@yahoo.es (Giovanni Ramírez García).

## Introducción

La nutrición parenteral (NP) es una mezcla artificial destinada a mantener un estado nutricional satisfactorio o evitar deterioro clínico en el paciente<sup>1</sup>. La nutrición parenteral es una mezcla compleja compuesta por proteínas, carbohidratos, electrolitos, oligoelementos, lípidos y vitaminas que tiende a ser lo más fisiológica posible<sup>1</sup>. Esta complejidad en la mezcla hace que las posibilidades de error en la preparación sean reales y los servicios farmacéuticos deben controlar todos estos riesgos para garantizar una preparación con la composición acorde a la prescripción médica<sup>1-5</sup>. El producto final debe ser sometido a un proceso de verificación frente a especificaciones para certificar la ausencia de características indeseables que lo hagan no apto para ser administrado al paciente y que podrían asociarlo a problemas de seguridad<sup>4-7</sup>.

Los métodos estadísticos son herramientas eficaces para el mejoramiento de los procesos productivos y para reducir los defectos en los mismos, si se utilizan de la manera adecuada. Encontrar la causa real de un problema de calidad es fundamental para reducir los defectos, sin embargo, las verdaderas causas se encuentran después de una cuidadosa observación del fenómeno<sup>11</sup>. Seis Sigma como proyecto de mejoramiento está estructurado en cinco fases: definir el problema real, medir la magnitud del problema, analizar las principales causas que generan el problema, implementar acciones correctivas y/o preventivas para controlar las causas identificadas, y establecer controles dentro del proceso para evitar la reincidencia. Como metodología, puede ser utilizada para el análisis del proceso de nutrición parenteral con el fin de disminuir la tendencia de errores en el proceso de elaboración. El presente trabajo tiene como objetivo usar las herramientas de la metodología Seis Sigma para el control estadístico de elaboración de mezclas de nutrición parenteral en el punto crítico de control gravimétrico y garantizar que el 100% de las mezclas se encuentren dentro de límites de especificación.

## Métodos

En el presente trabajo se determina como crítico el análisis gravimétrico para garantizar la calidad en la elaboración de nutriciones parenterales, el cual busca la concordancia entre la orden médica y el contenido de la mezcla. Se realiza un primer muestreo en julio de 2010 y los resultados obtenidos se tomaron como línea base. Entre agosto de 2010 y septiembre de 2013 se realizó control gravimétrico al 100% de las mezclas de nutrición parenteral segregando los datos en adultos y neonatos.

## Gravimetría

Cada requerimiento de los componentes de la NP es transformado en volumen con base en la concentración

de la solución comercial disponible. Cada volumen es multiplicado por su densidad obteniendo el peso individual, la sumatoria de los pesos individuales da como resultado el peso teórico de la mezcla. Se determina el peso real restando el peso de la bolsa vacía del peso total de la mezcla preparada, y se calcula el porcentaje de aceptación dividiendo el peso real entre el peso teórico y multiplicando por 100. Se considera que la mezcla es aceptada si el porcentaje está entre el 98% y 102%.

## Análisis de datos

Todos los datos se analizaron en Excel® 2007 y en el paquete estadístico Minitab 13. Se realizan las gráficas Probability plot y Boxplots, determinando la normalidad por medio del test Shapiro Wilk. Los datos mes a mes son analizados en términos de normalidad y según el grupo, se calcula para cada caso el Nivel Sigma. Las desviaciones de calidad observadas se analizan mediante el diagrama de *Causa-Efecto* y se implementan los planes de mejoramiento para evitar y/o disminuir la aparición de defectos de calidad.

## Resultados

La hoja de vida del proyecto se describe en la tabla 1. Las gráficas 1 y 2 muestran los análisis de capacidad de proceso a julio de 2010 cuyos valores se tomaron como línea base. Estos datos dan como resultado un 77% de

**Tabla 1.** Hoja de vida del proyecto seis sigma

Nombre del proyecto	Calidad y Seguridad en la preparación de nutriciones parenterales
Objetivo estratégico	Seguridad del paciente
Alcance del proyecto	Desde que se recibe la orden médica hasta que se realiza el control de calidad del producto terminado
Críticos para la calidad	Gravimetría
Defectos del proceso límites de peso	Nutriciones que se salen de los Proceso manual
Métrica	Número de unidades fuera de especificaciones × 100 Total de unidades
Línea base nutriciones por fuera de especificaciones	Adultos: 1,1% Neonatos: 1,4%
Meta	Adultos: 0 % Neonatos: 0%

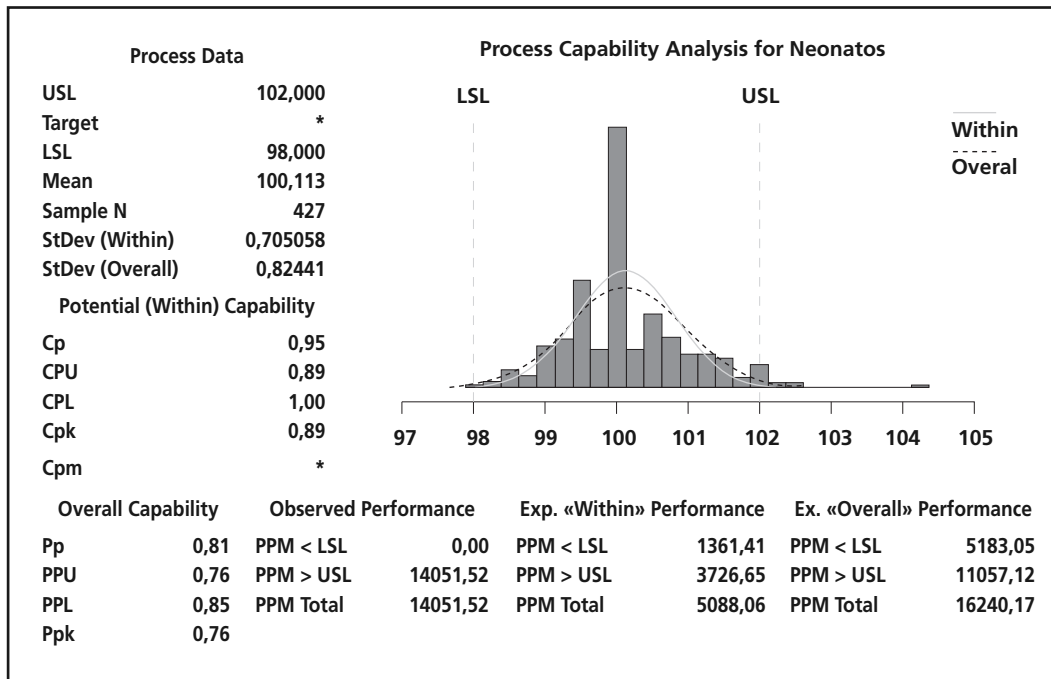


Figura 1. Capacidad de proceso-Neonatos.

las mezclas dentro de los límites de especificación tanto para adultos como para neonatos, con un nivel de sigma calculado en 2.3 y 2.2 respectivamente.

La gráfica 3 muestra el diagrama de *Causa-Efecto* realizado como análisis para las desviaciones de la gravimetría. Posteriormente se ejecuto el plan de mejoramiento al proceso de producción que incluyo cambio del equipo mezclador, estandarización y automatización parcial del proceso de acuerdo a la tecnología disponible en el país, y reentrenamiento al personal que participa en el elabo-

ración de las mezclas. La gráfica 4 muestra el Boxplots para las nutriciones de neonatos y la gráfica 5 para las nutriciones de adultos. Las gráficas 6 y 7 muestran el comportamiento de los niveles de sigma mes a mes.

El cálculo del nivel de sigma se basa en el supuesto de normalidad de los datos, el cual se determino mediante el test de Shapiro Wilk, siendo satisfactorio en los dos casos con valores superiores a 0,8 ( $W = 0,94$ ).

Los datos a septiembre de 2013 indican un mejoramiento del proceso evidenciado por valor de Sigma y por el

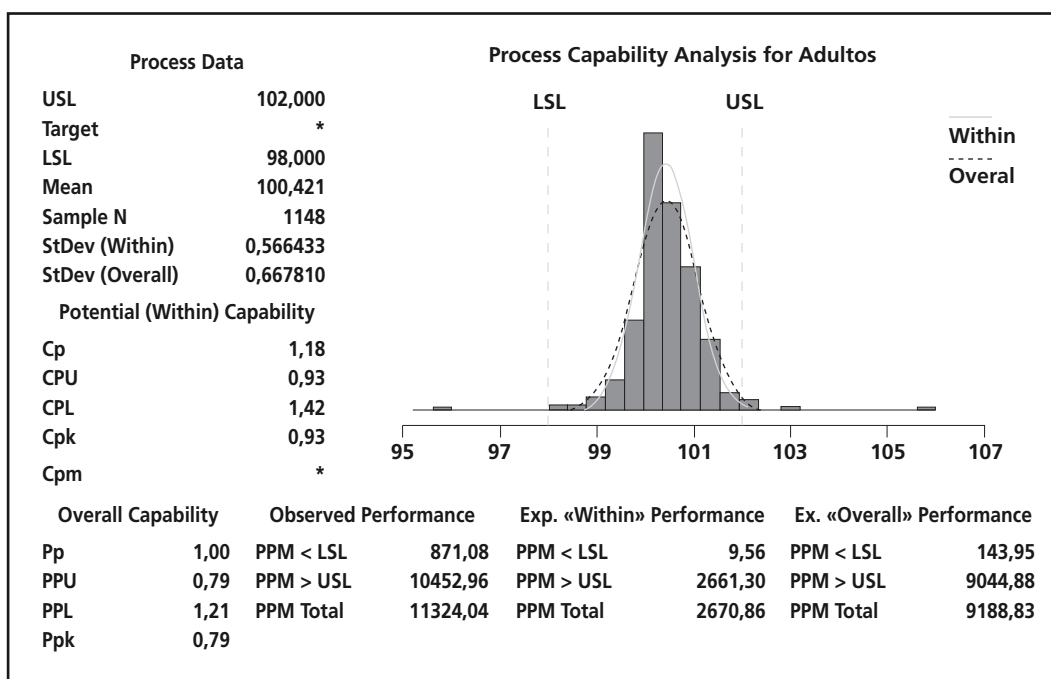
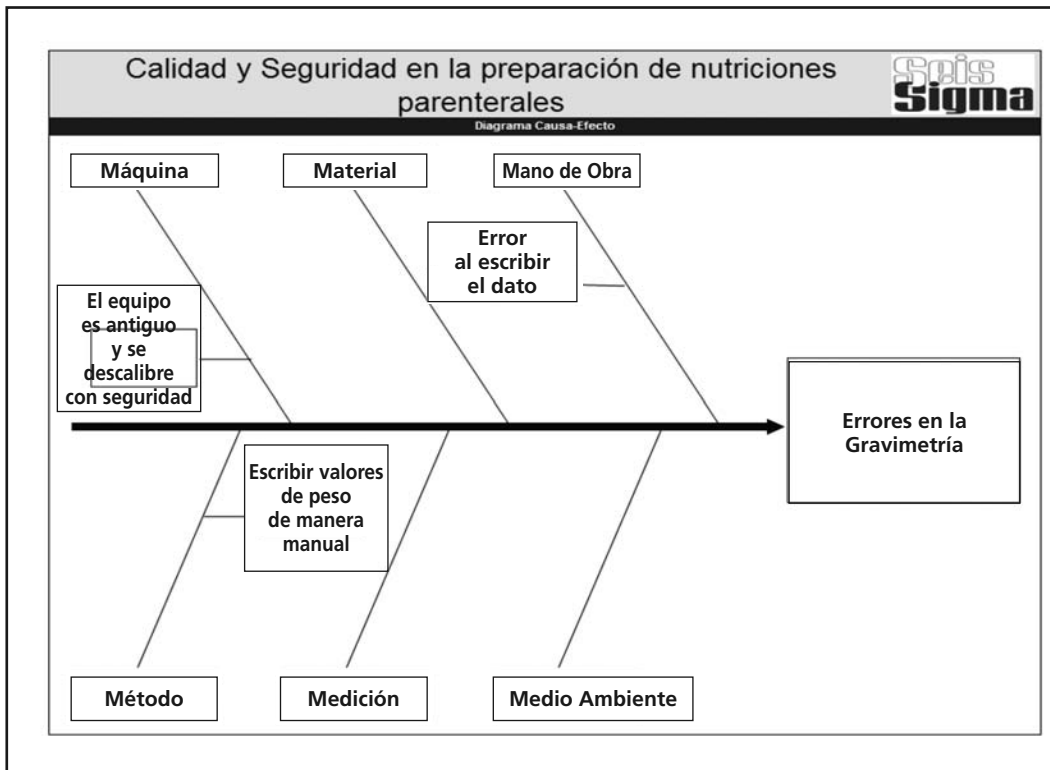


Figura 2. Capacidad de proceso-Adultos





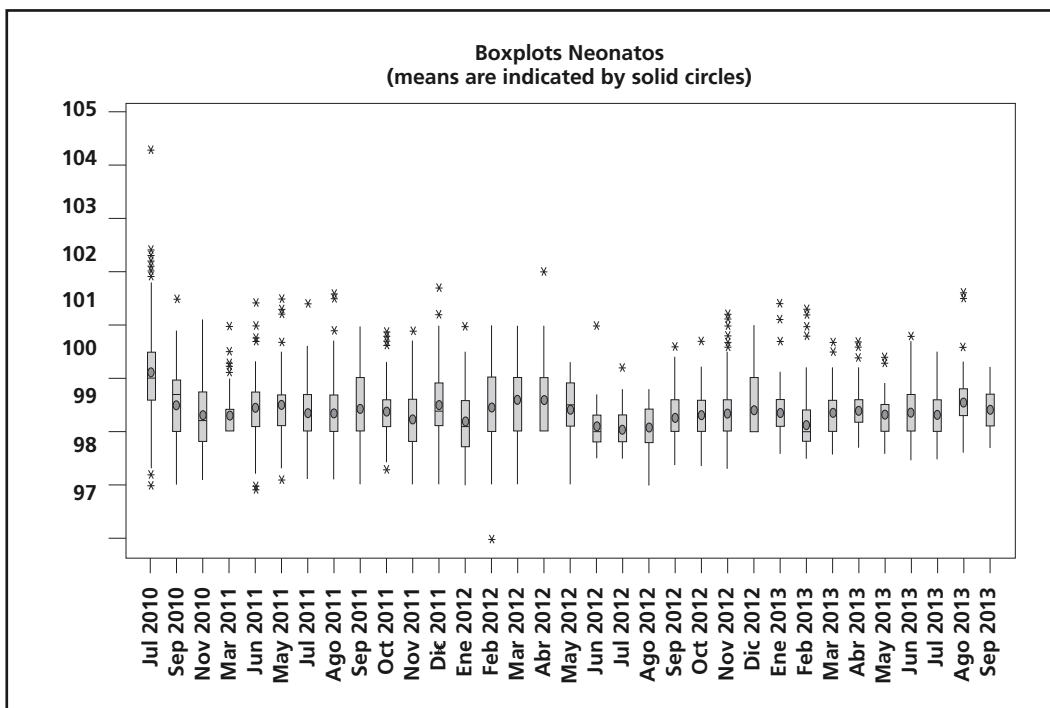
**Figura 3.** Diagrama de Causa-Efecto para el análisis de las desviaciones de la gravimetría del proceso de elaboración de nutrición parenteral

porcentaje de mezclas dentro de límites de especificación, el cual fue del 100% tanto para neonatos como adultos.

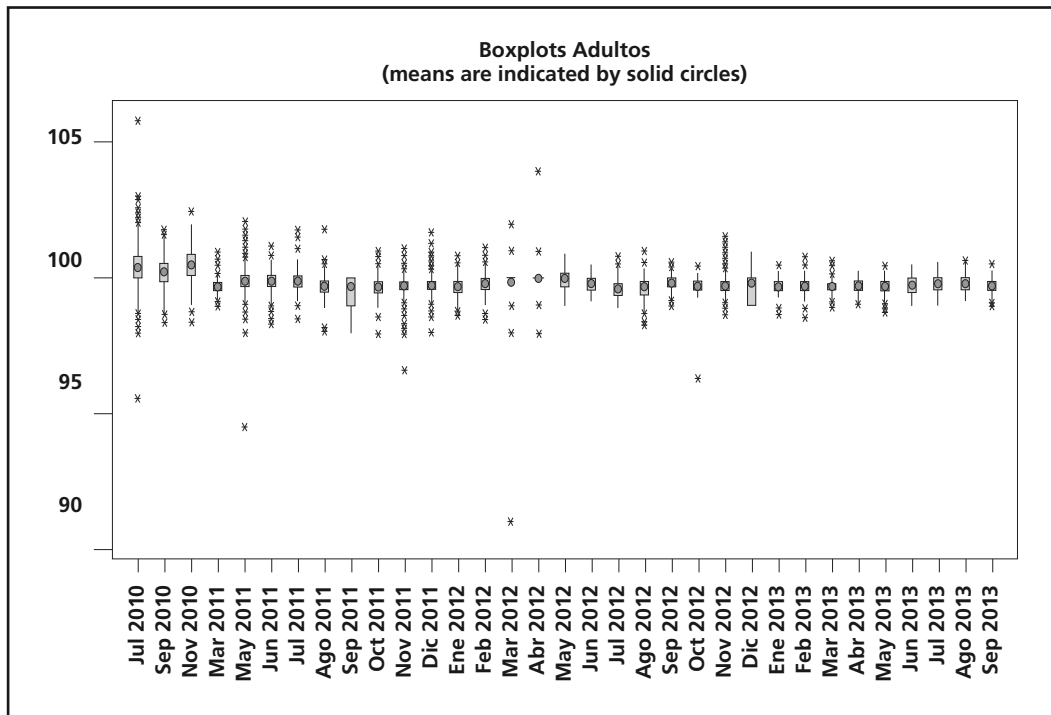
### Discusión

La complejidad de la nutrición parenteral personalizada es un desafío para el control de calidad, puesto que

debe garantizarla composición cualitativa y cuantitativa de la mezcla de acuerdo con la prescripción médica. Tener la certeza de esta concordancia, bajo las características de trabajo de los servicios farmacéuticos, donde la posibilidad de realizar pruebas analíticas en un entorno de cuarentena es nulo, lleva a la necesidad de implementar métodos rápidos y de fácil ejecución para



**Figura 4.** Boxplots gravimetrías de mezclas de nutrición parenteral Neonatos.

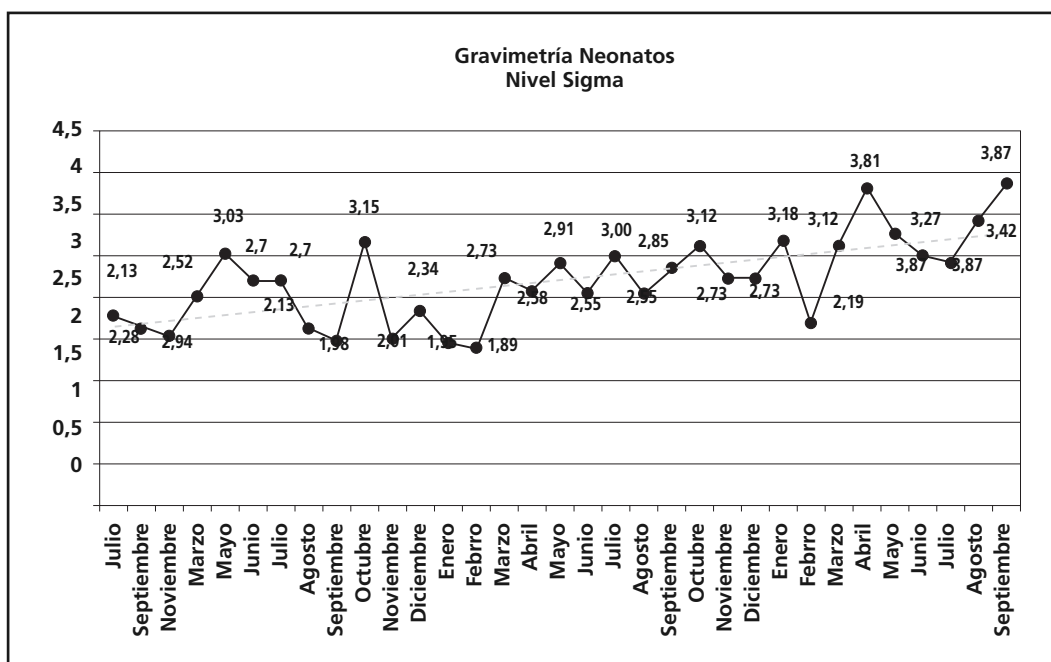


**Figura 5.** Boxplots gravimétricas de mezclas de nutrición parenteral Adultos.

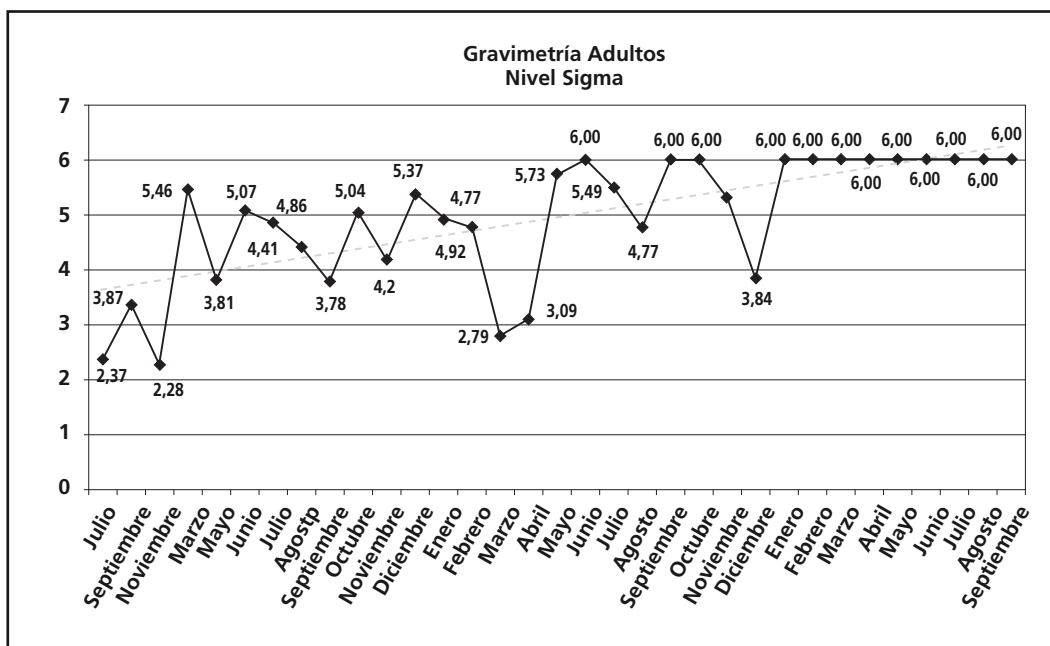
verificar dentro de una tolerancia racional, la idoneidad de la preparación antes de ser dispensada al paciente. Dentro de estos métodos, la gravimetría cumple con algunos de estos requisitos y permite al farmacéutico tomar de manera objetiva la decisión de aceptar o rechazar la mezcla. Sin embargo, en la medida en que la densidad de los componentes sea muy cercana, la sensibilidad del método disminuye lo que obliga a establecer límites más estrechos, ya que variaciones en el volumen adicionado podrían no afectar el peso total de manera

significativa como para dejar la mezcla por fuera de especificación.

Estos límites de especificación se determinan entre otros, por el método de manufactura, en virtud de la técnica y la exactitud de los equipos disponibles. A menor exactitud del equipo o en la elaboración manual, la especificación será mayor ya que el proceso no tendrá la capacidad de responder ante un reto más estrecho. La preparación con equipo mezclador se ve afectada por la cantidad de agregados manuales que se requieran, a



**Figura 6.** Resultado Nivel de Sigma en mezclas de nutrición parenteral Neonatos.



**Figura 7.** Resultado Nivel de Sigma en nutrición parenteral Adultos

mayor cantidad, mayor probabilidad de salir de especificación debido a que se integra la variabilidad propia del preparador, la cual se puede minimizar en parte con la estandarización del proceso. Si el proceso de preparación se realiza totalmente con equipo mezclador se disminuye la variabilidad en la medición y está determinada por calibración propia del equipo, además debe ofrecer como ventaja la garantía de la correcta identidad de cada componente al exigir la validación con códigos de barras.

Este atributo de calidad si bien determina de manera puntual en cada mezcla el cumplimiento de la especificación, no mide por sí solo el desempeño del proceso. Una manera de hacerlo es mediante el análisis estadístico de los datos, que permite a través del tiempo evaluar el comportamiento del proceso, observar sus desviaciones, analizar las causas de las mismas y una vez corregidas con planes de mejoramiento, concluir en un proceso controlado y estandarizado. El análisis continuado o periódico permite hacer frente a nuevas desviaciones u otros factores que afecten negativamente el desempeño del proceso.

Nuestros resultados tienen como factores de desviación en las mezclas para adultos en los primeros meses, la falta de estandarización y el equipo mezclador, sobre los cuales se ejecutaron las acciones que permitieron el mejoramiento del proceso. Con el tiempo se observó una desviación debida al cambio de preparador, la cual se corrigió con entrenamiento y permitió realizar ajustes en el proceso de inducción para evitar nuevas desviaciones por este concepto. En neonatos, además de los factores mencionados con anterioridad, existe una mayor variabilidad en los resultados, derivada de las limitaciones para la medición de volúmenes pequeños por parte del equipo

mezclador que obliga a realizar un mayor número de adiciones manuales.

El factor de evaluación utilizado fue el valor sigma, quien tiene un comprador de 6, alcanzado en el proceso de adultos hacia este año y sostenido en el tiempo. Para neonatos el valor máximo alcanzado es 3,8 y no se espera mejores resultados en tanto no cambien las condiciones de preparación. Lo positivo de estos resultados es el nivel sigma alcanzado y sostenido aumento del mismo en el tiempo, lo que habla de la efectividad de los planes de mejoramiento implementados.

Los resultados satisfactorios obtenidos a lo largo de este periodo nos exigen mantener el nivel de calidad alcanzado en la elaboración de mezclas para adultos e implementar acciones de mejora para el proceso de neonatos.

Adicionalmente se establece que si se realizan cambios en operaciones críticas que afecten el proceso de elaboración, se debe acordar una nueva medición y determinar el impacto del cambio, realizando los ajustes necesarios para mantener y/o mejorar la calidad y garantizar la continuidad de los procesos.

## Bibliografía

1. Delgado N, Díaz, J. Fundamentos de Nutrición parenteral. 1ª ed. 2005. Colombia: Editorial medica Panamericana; p. 88-103.
2. American Society of Hospital Pharmacists. ASPH technical assistance bulletin on quality assurance for pharmacy-prepared sterile products. *Am J Hosp Pharm.* 1993;50:54-72.
3. Safe practices for parenteral nutrition formulations. National advisory group on standards and practice guidelines for parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr.* 1998;22:49-66.
4. Decreto número 2200. Ministerio de la protección social. Colombia. 2005.

5. Resolución número 1403. Ministerio de la protección social. Colombia, 2007.
6. Cardona, D. Recomendaciones para un programa de nutrición artificial. *Farm Hosp* 1996;20(3):157-60.
7. Quintana I, Martínez G, López A, Pérez J, Jiménez, V. Control gravimétrico en la nutrición parenteral. *Nutr Hosp*. 2003;18(4):215-21.
8. Miana M, Mena S, Fontanals Y, López E, López C, Codina J. Descripción del proceso de certificación ISO 9001/2000 en el área de nutrición parenteral. *Farm Hosp*. 2007;31(6):370-4.
9. Jiménez C, Borrás E, Cavero R. Actuaciones farmacéuticas en pacientes en tratamiento con nutrición parenteral total. *Farm Hosp*. 2004;28(5):349-55.
10. Torrez S, Nery M, Retama R. Complicaciones de la nutrición parenteral en neonatos. *Revista mexicana de pediatría*. 2000;67(3):107-10.
11. Santo F. Programa de garantía de calidad en el servicio de farmacia del hospital de Barcelona. *Farm Hosp*. 1998;22(5):241-8.
12. Hitoshi K. Herramientas estadísticas básicas para el mejoramiento de la calidad. 20<sup>a</sup> ed. Barcelona: Editorial Norma, 2002;17-20.



## ORIGINALS

## A better regulation is required in viral hepatitis smartphone applications

M.<sup>a</sup> R. Cantudo-Cuenca<sup>1</sup>, M.<sup>a</sup> A. Robustillo-Cortés<sup>1</sup>, M.<sup>a</sup> D. Cantudo-Cuenca<sup>2</sup>  
y R. Morillo-Verdugo

<sup>1</sup> Pharmacy Department. Área de Gestión Sanitaria Sur Sevilla. Seville. Spain. <sup>2</sup> Pharmacy Department. Complejo Hospitalario. Jaén. Spain.

### Abstract

**Aim.** To describe the characteristics and content of the available viral hepatitis mobile applications, as well as assess the level of participation of medical professionals in their development.

**Methods.** A descriptive observational study was carried out in September 2013. We searched smartphone apps specifically relating to the viral hepatitis for using a keyword search with the following terms; «hepatitis», «hepatology», «hbv» and «hcv» in the Google Play Store (Android) and the Apple App Store (iOS). Data recorded included: name, platform, category, cost, user star rating, number of downloads, date the app was updated by the developer and target audience. We analysed the content of the applications, and these were then categorised based on the viral hepatitis type into three groups. We conducted an analysis in which we specifically examined the authorship in order to assess the prevalence of health professional participation in their development.

**Results.** A total of 33 apps were included (from 232 that were identified), among which there were 10 duplicates. Most of these apps were uploaded under the medical category. Three had ratings less than 3.9 stars (out of 5). Only 6 apps had exceeded 1000 downloads. A total of 12 apps were aimed at health professionals, while 4 focused on patients (7 for both of them). The participation of health professionals in the development of apps was 56.6%.

**Conclusions.** Viral hepatitis apps are available for both professionals and patients; however, much of the information contained within them is often not validated. They should be certificated.

### Necesidad de una mayor regulación en aplicaciones para smartphone sobre hepatitis virales

#### Resumen

**Objetivo:** describir las características y el contenido de aplicaciones móviles disponibles sobre hepatitis vírica, así como el nivel de participación de los profesionales médicos en su desarrollo.

**Métodos:** Se realizó un estudio observacional descriptivo en septiembre de 2013. Buscamos en la tienda Google Play (Android) y en la tienda Apple App (iOS) aplicaciones para teléfonos inteligentes que se relacionasen específicamente con la hepatitis vírica empleando una búsqueda por palabras claves que incluía los siguientes términos: 'hepatitis', 'hepatología', "HBV" y "HCV". Los datos recogidos incluían: nombre, plataforma, categoría, coste, puntuación del usuario por estrellas, número de descargas, fecha en la que el creador actualizó la aplicación y público objetivo. Analizamos el contenido de las aplicaciones y se distribuyeron en 3 categorías en función del tipo de hepatitis vírica. Realizamos un análisis en el que se examinó específicamente la autoría con el fin de evaluar la prevalencia de la participación de los profesionales sanitarios en su desarrollo.

**Resultados:** Se incluyó un total de 33 aplicaciones (de 232 identificadas), de las cuales 10 estaban duplicadas. La mayoría de las aplicaciones se subían en la categoría médica. Tres tuvieron puntuaciones menores de 3,9 estrellas (de 5 posibles). Sólo 6 aplicaciones superaban las 1000 descargas. Un total de 12 aplicaciones estaban dirigidas a profesionales sanitarios mientras que 4 se centraban en los pacientes (7 para ambos colectivos). La participación de los profesionales sanitarios en el desarrollo de las aplicaciones fue del 56,6%.

**Conclusiones:** Existen aplicaciones disponibles sobre hepatitis vírica tanto para profesionales sanitarios como para pacientes; sin embargo, la mayor parte de la información contenida en ellas a menudo no está validada. Deberían estar certificadas.

#### KEYWORDS

Cellular Phone; Hepatitis; Viral; Human, Internet; Medical Informatics Applications; Telemedicine

#### PALABRAS CLAVE

Cellular phone; Hepatitis; Viral; Human; Internet; Medical Informatics Applications; Telemedicine

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rosa\_cantudo@hotmail.com (M.<sup>a</sup> R. Cantudo-Cuenca).

## Introduction

Advancements in mobile technology, along with the everywhere of the smartphone, have had a profound effect on the practice of medicine. In the last years, the smartphone has been one of the most prosperous inventions,<sup>1</sup> revolutionising and facilitating delivery of care in medicine.<sup>2</sup> Smartphones integrate a system that is able to perform multiple tasks,<sup>3</sup> making their use more all-around than that of a simple mobile telephone.<sup>2</sup> Most smartphones can be connect to other devices<sup>2</sup> and also integrate audio and video, internet access, a touchscreen display and the ability to download and execute applications called «apps» in a pocket device,<sup>3</sup> creating a cheap and portable tool. Each technology and their combined capabilities can be used in different apps for our health professional lives.<sup>2</sup>

Smartphone is characterised by its operating system (OS), and the currently available devices run one of Windows, Nokia, Blackberry, Apple, and Android. These mobile platforms are the most popular as evidenced by device sales in 2011. The latter two platforms represent the majority of the smartphone market. Google Android ranked as the top smartphone platform with 43.7% market share, whereas Apple strengthened its second position, with 27.3% of the smartphone market.<sup>4</sup> Smartphones are already a popular option of mobile telephone among health professionals. In recent years, smartphone and mobile app use among health care providers has mirrored that of the general population.<sup>5</sup> The percentage of health professionals using smartphones for accessing medical information has risen in few years.<sup>6</sup> As 2011, an estimated 38% of physicians with smartphones used medical related apps on a daily basis.<sup>7</sup> The number of mobile health applications has also grown dramatically over the past few years. To date, there are 10000 apps available in the «medical category» of Apple's iTunes App Store and over 3000 on Android Google Play Store.<sup>8,9</sup> Since the platforms facilitate development and distribution of mobile apps by clinicians and other developers, rapid proliferation of the market will probably continue.<sup>10</sup>

Chronic disease constitutes a fast increasing burden to society. The World Health Organization estimates that 46% of global disease is due to chronic diseases.<sup>11</sup> Hepatitis virus infection is a major health problem worldwide. For hepatologists worldwide, there have never been more challenges faced, yet never more tools available to overcome them. Estimated numbers of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infected subjects worldwide are staggering (over 370 and 130 million subjects respectively).<sup>12</sup> Around 80% of the world's population live in areas with mobile phone coverage, making mobile technology probably the most viable type of technology to reach the majority of the world's population.<sup>13</sup> Mobile technology presents an opportunity for health-workers to continue to provide the lead in the develop-

ment of medical technology. Therefore, it can play an important performance in viral hepatitis education. With smartphone use becoming more widespread, the medical community has embraced this technology with a number of apps already available to patients with viral hepatitis infection assisting. Actually, health professionals are prescribing apps to manage health problems.<sup>14,15</sup> Many health interventions with mobile phones have been designed to facilitate test result notification<sup>16</sup> and improve medication adherence.<sup>17</sup> So smartphone apps can increase efficiency within medical practice and provide constantly updated clinical evidence. Nevertheless, recent studies have addressed the lack of evidence and professional medical involvement in their design and development, raising concerns regarding the reliability and accuracy of their medical content, and the consequences for patient safety.<sup>18</sup>

The current study was designed to describe the characteristics and content of the available viral hepatitis mobile applications, as well as assess the level of participation of medical professionals in their development.

## Methods

A descriptive observational study was carried out in September 2013. We searched smartphone apps specifically relating to the viral hepatitis for using a keyword search with the following terms; «hepatitis», «hepatology», «hbv» and «hcv» in the Google Play Store (Android) and the Apple App Store (iOS). App descriptions and available screenshots as provided by site were analysed. All smartphone or tablet apps with viral hepatitis content, targeted at patients or healthcare professionals, were included. A list of all identified apps to download was compiled. Apple apps were downloaded onto an iPhone 4 and an iPad 2 tablet, while Android apps were downloaded onto a Samsung Galaxy II. If an app had a free and a fee-based version, both versions were downloaded. We excluded an app if it did not feature viral hepatitis information or was not available in English.

Data recorded for every app included: name, platform (iOS, Android, or both), category, cost, number of customer downloads (available for Android only), user star rating, the date the app was updated by the developer. These variables were obtained from the official app stores. After download, we tested each eligible app and additional information was also recorded for each app; target audience, type of viral hepatitis, authorship, and health professional involvement in their design.

The content of each app was analysed by two authors that worked independently of each other. The apps were then categorised based on the viral hepatitis type (B, C or all of them). In addition, they were classified based on the target audience into the following categories: patients or healthcare workers. Overlap in the two categories was allowed if the app catered to patients and

healthcare workers. The patients group included apps that contained viral hepatitis information that was considered (by the researchers) to be useful for patients (eg, prevention of disease, selfmonitoring of symptoms, alarm, drug side effects, and so on). The second group included apps with scientific and clinical information that could be considered useful for healthcare professionals (eg, updated guidelines, drug interactions, treatments, news, scientific articles, and so on). We used a standard questionnaire for each app. Each reviewer recorded their responses and these were compared. Any discrepancies were resolved by a third researcher.

An analysis of our selected smartphone apps was conducted in which we specifically examined the authorship in order to gauge the prevalence of health professional involvement in their development and content. We checked if the app indicated who the authors of the content were, and whether the app provided information about their qualifications. The developers of apps were contacted if did not specify this information either in the app or the app store. To evaluate health professional involvement, apps were classified based on the developing agency: (1) healthcare organisations (such as medical associations, hospitals, research associations, public health organizations and medical journals) or (2) non-healthcare associated (ie, any uploading agency which did not fall in the above category).

Results were tabulated using Excel 2007 (Microsoft, Redmond, Washington, USA). Descriptive statistics were used to summarise the results of the content assessment. We analysed averages and proportions. Inter-rater variability was measured with Cohen's kappa. All statistical analysis was performed using SPSS Statistics V.20.0 for Windows (SPSS Inc.).

## Results

We identified a total of 232 apps via the keyword search. After screening the store-provided app descriptions, 45 eligible apps were downloaded for full review. We excluded eight apps that did not include viral hepatitis information and four apps not available in English (three, in Spanish, and one, in French). All analysed apps are summarised in table 1. In all, 16 apps were identified on the Google Play Store (Android) and 17 apps on the Apple App Store (iOS). Of these 33 apps, 10 were duplicated on both sites. We found one tablet-only app («Hepaxpert»); the others iPhone apps could run on the iPad tablet.

The characteristics of the apps are further summarised in table 2. Most (69.6%) of the viral hepatitis apps were uploaded under the medical category, whereas 17.4% were classified under the health and fitness category. The mean cost of apps in the present study was €4.96, but after excluding the 14 apps that were free of charge, the average cost for paid apps was €11,89 (range: €0.69-89.99).

**Table 1.** Summary of analysed apps

1	Hepatitis 411
2	The HIV and Hepatitis Drug Resistance and PK Guide
3	inPractice® Hepatology
4	HEP iChart
5	Healthy B
6	Hepatitis connect
7	Hepatitis 101 Simple'n Easy
8	Hepatitis C Guidelines
9	Hepatitis HIT
10	Hepatology Wiley
11	Vibrant Liver Update
12	HepBaware
13	HCC Risk Calculator
14	Prometheus
15	The animated pocket dictionary of hepatology
16	GI HEP
17	LiverGuide
18	Animated Quick Reference Guide Hepatitis B
19	AnswersIn Hepatitis b
20	AnswersIn Hepatitis c
21	Viral Hepatitis-A Hepatitis Virus Point of Care Reference
22	Viral hepatitis in practice
23	Hepaxpert

Based on reported number of downloads, the most popular app was «inPractice® Hepatology» that had between 5000-10000 downloads. Of the 23 apps, 12 (52.2%) had customer satisfaction ratings. Of these app reviews, three were from single customers (ie, only 1 review) and only an app had more than 15 reviews. A total of 11 (91.7%) apps with customer satisfaction ratings were free and three (27.3%) without ratings were also free. «inPractice® Hepatology» was the app with the most ratings (17 raters and a mean rating of 4.4 stars out of a possible 5). This app is available free of charge and provides insight and practical recommendations for the care of patients with viral hepatitis. It was developed by USF Health at the University of South Florida.<sup>19</sup> There was an average store rating of 4.1 stars, with the highest rated apps being «Prometheus» (5 stars). Prometheus is a web based tool to estimate the likelihood of Hepatitis C Virus cure before initiating therapy in HIV-HCV coinfecting patients.<sup>20</sup> Only six apps had exceeded 1000 downloads.

Among the list of viral hepatitis apps studied, 11 (47.8%) had been released or updated in the period September 2012 to September 2013, and three had been updated within the last month.

Table 3 describes the content analysis of the apps. Five apps included information exclusively about viral hepatitis B. Based on user ratings and reviews, these apps were considered useful (three apps had a mean rating of 5 stars and the others were unrated). One of them («Healthy B») provides medication and visit reminders and HBV DNA and ALT tracking, as well as, general information

**Table 2.** Characteristics of included apps (n = 23)

Characteristics	Subcategories	n	%
Operating system	iOS	7	30.4
	Android	6	26.1
	both	10	43.5
App category	Medical	16	69.6
	Health and fitness	4	17.4
	Books and references	1	4.3
	Lifestyle	1	4.3
	Social	1	4.3
App price (€) <sup>a</sup>	Free	14	60.9
	≤1.79	4	17.4
	>1.79	5	21.7
Number of app downloads <sup>b</sup>	0-100	5	31.3
	101-500	4	25.0
	501-1000	1	6.3
	1001-5000	5	31.3
	5001-10000	1	6.3
User star rating <sup>c</sup>	Unrated <sup>c</sup>	11	47.8
	0.0-3.9 stars	3	13.0
	4.0-5.0 stars	9	39.1
Number of app downloads <sup>d</sup>	0-100	5	31.3
	101-500	4	25.0
	501-1000	1	6.3
	1001-5000	5	31.3
	5001-10000	1	6.3
Updated since September 2012	Yes	11	47.8
	No	12	52.2

<sup>a</sup>For free and paid versions of apps, we considered only the paid versions in the summary; <sup>b</sup>Based on 1-5 scale (1 = low, 5 = high) and the average for duplicates apps because Android and Apple app stores usually received different customer ratings; <sup>c</sup>Apps that have not received any user ratings; <sup>d</sup>Only available in Google Play Store for Android (n = 19).

about viral hepatitis B and their treatment. «HepBaware» and «HCC risk calculator» were designed to predict the risk of getting Hepatitis B when travelling abroad and the risk for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. Only two hepatitis B apps (out of five) had named health professional s participation. All apps related with hepatitis C had the participation of a named medical professional. The «AnswersIn Medicine Hepatitis C» app contains videos about clinical features, diagnosis and treatment of hepatitis C infection. The «Hepatitis C Guidelines» provides evidence-based treatment guidelines based on the latest American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) guidelines. More than half of the apps (53.3%) belonging to the «all of type of viral hepatitis» category had named health professional s involvement. In all, 17.4% of apps provided news and articles about viral hepatitis. A small number of apps («HEP iChart» and «Viral Hepatitis-A Hepatitis Virus Point

**Table 3.** Analysis of the viral hepatitis apps

Content characteristics	Categories	n	%
Type of viral hepatitis	Hepatitis B	5	21.7
	Hepatitis C	3	13.0
	All of them	15	65.2
Target audience	Patients	4	17.4
	Healthworkers	12	52.2
	Both	7	30.4
Health professional involvement	Yes	13	56.5
	No	10	43.5

of Care Reference») provided a component to look for drug interactions. «Hepatitis connect» was designed to offer support for patients and family members of patients diagnosed with viral hepatitis infection. Inter-rater agreement for content areas was 100% (Cohen's kappa = 1).

## Discussion

The present study documents the variety of viral hepatitis related mobile apps designed for patients and/or health providers. It was considered that the four key words: «hepatitis», «hepatology», «hbv» and «hcv», should source most of the viral hepatitis apps. However, these key word searches yielded a large proportion of apps not relevant to those seeking apps related to viral hepatitis, and they were excluded. To date, the number of these apps is limited in relationship to the total number of apps related to the health.<sup>21</sup> The present study shows limited downloads and low numbers of user reviews. Although viral hepatitis-related apps have a relatively small number of reviews in comparison with other health apps, these reviews provide a rough reflection of app use; however, they are likely an underestimation, because app reviews represent only a fraction of the total downloads. In addition, almost half of those apps have not had medical professional participation in their development. It is important that users recognize the potential risks of using mobile apps as resources for valid viral hepatitis information. Recent studies have addressed the lack of evidence and professional health participation in their development, raising concerns regarding the reliability and accuracy of their medical content, and the consequences for patient safety.<sup>22,23</sup>

In spite of the need for qualified health professionals or public organizations to be involved in the regulation of health apps,<sup>24,25</sup> the conclusions of our study have obviously demonstrated that this is usually not the instance. Some studies of mobile apps within other specialties have found a profound lack of academic reference or authorship by medical professionals. Rosser et al.<sup>26</sup> showed almost the same findings in a review of generic con-



dition of pain apps. Eighty-six percent of 111-reviewed pain-management apps were found to have no medical professional involvement. In relationship with cancer-related apps, there was a lack of these apps with scientifically backed data.<sup>6</sup> O'Neill et al.<sup>2</sup> found there was little medical professional involvement in the design of colorectal diseases apps. Visvanathan et al.<sup>27</sup> showed that smartphones and apps possess many potential uses within microbiology, but more robust regulatory process may be required to prevent future harm to patients. In other specialties such as dermatology<sup>28</sup> and HIV<sup>29</sup> reports have surfaced. They have shown a shortage of academic reference and low level of health professional participation in app development.<sup>28,29</sup> In an attempt to evaluate apps available to cardiothoracic surgery trainees, Edlin et al.<sup>2</sup> have shown that regulation is missing. They advise that apps be used with caution until systems of peer review and regulation are in place.<sup>30</sup>

The limitations of this study relate to the app stores. Apple App Store and the Android Google Play Store account the most of the global app market, but there are other smartphone app stores for Windows Phone, BlackBerry and Samsung. The ratings given are subjective and not independent. The number of downloads were only available for six apps (in the Google Play Store). Depending on current popularity, the prices of apps commonly vary. In addition, by the time of publication, some apps will have been added, while others will have been removed, so the number of viral hepatitis apps usually changes.

New mobile apps are developed daily, offering a wide array of tools for health care professionals, as well as for the general public. However, the use of smartphones for health professionals and patients is not without concern. It has been proposed that medical apps should be peer-reviewed by clinical experts and that regulatory measures should be increased in order to safeguard quality of care. Regulation and guidance are urgently needed.<sup>24</sup> There is, at present, no way to regulate the content or validity of the information. Instead, smartphone users must independently verify the information provided. Medical professionals must be made aware that some apps contain unreliable, non-peer-reviewed content so that they can choose carefully which apps to use in clinical care. Recently, the American Food and Drug Administration (FDA) published a draft guideline on how to regulate medical apps.<sup>30</sup> The FDA plans to actively regulate certain types of apps. This is a positive development. Nevertheless, at the same time, government health authorities should not over-regulate medical apps so as to retain their open nature. The regulation process should be managed primarily by the healthcare community itself. However, it would be beneficial for government health authorities to provide official certification marks guaranteeing the quality of apps so that physicians can make an informed choice as to whether an app has evidence-based reliability.

There are many advantages to viral hepatitis apps as tools to obtain medical information that can be accessed anywhere at any time via a smartphone. These apps are available for both professionals and patients; however, much of the information contained within them is often not validated. Apps should be certificated to allow clinicians to direct patients to appropriate and useful apps.

## Conflict of interest

The authors report no financial conflicts of interest related to the subjects discussed in this article.

## References

1. Boulos MN, Wheeler S, Tavares C, et al. How smartphones are changing the face of mobile and participatory healthcare: an overview, with example from eCAALYX. *Biomed Eng Online*. 2011; 10:24.
2. Edlin JC, Deshpande RP. Caveats of smartphone applications for the cardiothoracic trainee. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146(6): 1321-6.
3. O'Neill S, Brady RR. Colorectal smartphone apps: opportunities and risks. *Colorectal Dis*. 2012;14:530-4.
4. ComScore MobiLens Service. ComScore reports August 2011 U.S. mobile subscriber market share. Available at: [www.comscore.com/Insights/Press\\_Releases/2011/10/comScore\\_Reports\\_August\\_2011\\_U.S.\\_Mobile\\_Subscriber\\_Market\\_Share](http://www.comscore.com/Insights/Press_Releases/2011/10/comScore_Reports_August_2011_U.S._Mobile_Subscriber_Market_Share). Accessed March 10, 2013.
5. Brewer AC, Endly DC, Henley J, et al. Mobile applications in dermatology. *JAMA Dermatol*. 2013;149(11):1300-4.
6. Pandey A, Hasan S, Dubey D, et al. Smartphone Apps as a Source of Cancer Information: Changing Trends in Health Information-Seeking Behavior. *J Cancer Educ*. 2013;28:138-42.
7. CompTIA. Healthcare practices embrace mobile technologies, new CompTIA research reveals. Available at: [http://www.comptia.org/news/pressreleases/11-11-16/Healthcare\\_Practices\\_Embrace\\_Mobile\\_Technologies\\_New\\_CompTIA\\_Research\\_Reveals.aspx](http://www.comptia.org/news/pressreleases/11-11-16/Healthcare_Practices_Embrace_Mobile_Technologies_New_CompTIA_Research_Reveals.aspx). Accessed October 1, 2013.
8. Apple Press Info. Apple's App Store Downloads Top 15 Billion. Available at: <http://www.apple.com/pr/library/2011/07/07Apples-App-Store-Downloads-Top-15-Billion.html>. Accessed September 2, 2013.
9. AppBrain. Android statistics. Top categories. Available at: <http://www.appbrain.com/stats/android-market-app-categories>. Accessed May 9, 2013.
10. Buijink AW, Visser BJ, Marshall L. Medical apps for smartphones: lack of evidence undermines quality and safety. *Evid Based Med*. 2013;18(3):90-2.
11. Bengmark S. Curcumin, an atoxic antioxidant and natural NFkappaB, cyclooxygenase-2, lipooxygenase, and inducible nitric oxide synthase inhibitor: a shield against acute and chronic diseases. *J Parenter Enteral Nutr*. 2006;30:45-51.
12. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol*. 2006;44:S6-9.
13. Vital Wave Consulting. mHealth for Development: The Opportunity of Mobile Technology for Healthcare in the Developing World. Washington, DC and Berkshire, UK: UN. Foundation-Vodafone Foundation Partnership, 2009. Available at: <http://unpan1.un.org/intradoc/groups/public/documents/unpan/unpan037268.pdf>. Accessed May 13, 2013.
14. Available at: <http://www.dispatch.com/content/stories/science/2013/03/31/1-the-doctors-appswill-see-you-now-.html>. Accessed July 13, 2013.
15. Most patients want their doctors to prescribe apps. Available at: <http://mobihealthnews.com/23418/most-patients-want-their-doctors-to-prescribe-apps/>. Accessed September 30, 2013.

16. Lim EJ, Haar J, Morgan J. Can text messaging results reduce time to treatment of Chlamydia trachomatis? *Sex Transm Infect.* 2008; 84:563-4.
17. Hardy H, Kumar V, Doros G, et al. Randomized controlled trial of a personalized cellular phone reminder system to enhance adherence to antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care STDS.* 2011;25: 153-61.
18. Burdette SD, Herchline TE, Oehler R. Surfing the web: practicing medicine in a technological age: using smartphones in clinical practice. *Clin Infect Dis.* 2008; 47:117-22.
19. inPractice® Hepatology. Available at: <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.cco.android.inpractice.hepatology&hl=es>. Accessed October 1, 2013.
20. Available at: [https://play.google.com/store/apps/details?id=lara.oreka.Prometheus&hl=en\\_GB](https://play.google.com/store/apps/details?id=lara.oreka.Prometheus&hl=en_GB). Accessed October 1, 2013.
21. Infographic: mHealth apps by the numbers. Available at: <http://www.mhealthnews.com/news/infographic-mhealth-apps-numbers>. Accessed January 4, 2014.
22. Mosa AS, Yoo I, Sheets L. A systematic review of healthcare applications for smartphones. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2012;12:67.
23. Rodrigues MA, Brady RR. Anaesthetists and apps: content and contamination concerns. *Anaesthesia.* 2011;66:1172-85.
24. Buijink AW, Visser BJ, Marshall L. Medical apps for smartphones: lack of evidence undermines quality and safety. *Evid Based Med.* 2013;18(3):90-2.
25. Ferrero NA, Morrell DS, Burkhart CN. Skin scan: a demonstration of the need for FDA regulation of medical apps on iPhone. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:515-16.
26. Rosser BA, Eccleston C. Smartphone applications for pain management. *J Telemed Telecare.* 2011;17:308-12.
27. Visvanathan A, Hamilton A, Brady RR. Smartphone apps in microbiology—is better regulation required? *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18:E218-12.
28. Hamilton AD, Brady RR. Medical professional involvement in smartphone apps in dermatology. *Br J Dermatol.* 2012;167:220-1.
29. Cantudo Cuenca MR, Cantudo Cuenca MD, Morillo Verdugo R. Availability and medical professional involvement in mobile healthcare applications related to pathophysiology and pharmacotherapy of HIV/AIDS. *Eur J Hosp Pharm.* 2013;20:356-61.
30. U.S. Food and Drug Administration. Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff-Mobile Medical Applications. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM263366.pdf>. Accessed July 27, 2013.



ORIGINALES

## Uso, efectividad y seguridad de abiraterona en cáncer de próstata

J. M. Caro Teller, S. Cortijo Cascajares, I. Escribano Valenciano, O. Serrano Garrote y J. M. Ferrari Piquero

*Servicio de Farmacia. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.*

### Resumen

**Fundamento y objetivo:** Tras la comercialización de abiraterona, inhibidor de la síntesis de andrógenos, el objetivo del estudio fue analizar el uso, la respuesta y la seguridad de abiraterona en la población de un hospital de tercer nivel.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes que iniciaron tratamiento con abiraterona en un período de 21 meses. Se recogieron variables demográficas, diagnósticas, terapéuticas y clínicas. La respuesta se evaluó de acuerdo con la reducción del PSA con respecto al basal. Para evaluar la seguridad se registraron todas las reacciones adversas secundarias al tratamiento.

**Resultados:** Se incluyó un total de 45 pacientes de los que, fueron evaluables con respecto a la efectividad del fármaco el 88,89%. La mediana de PSA basal era de 457,31 (rango 9032-2,81). La reducción de PSA fue  $\geq 50\%$ ,  $\geq 90\%$  y  $< 30\%$  en 16 (40%), 3 (7,5%) y 20 (50%) respectivamente. Los efectos adversos más comunes de grado 1-2 fueron astenia (35,6%), elevación de las enzimas hepáticas (28,9%), hipopotasemia (13,3%) y retención de fluidos (11,1%).

**Conclusiones:** Abiraterona fue un fármaco bien tolerado que ha presentado actividad en pacientes con cáncer de próstata tratados previamente con taxanos, por lo que se ha postulado como una alternativa en dicha patología.

### Usage, effectiveness and safety of abiraterone in prostate cancer

#### Abstract

**Background and objective:** After the marketing of Abiraterone, an androgen synthesis inhibitor, the aim of the study was to analyze its use, response, and safety in the population of a tertiary care level hospital.

**Materials and methods:** A retrospective observational study was carried out including all patients that were started on Abiraterone within a 21-month period. Demographical, diagnostic, therapeutic, and clinical variables were gathered. The response was assessed through the decreased of PSA as compared to baseline values. To assess the safety, all treatment-related adverse events were recorded.

**Results:** A total of 45 patients were included of which 88.89% could be assessed for the drug effectiveness. The median baseline PSA value was 457.31 (range 9032-2.81). PSA decrease was  $\geq 50\%$ ,  $\geq 90\%$  and  $< 30\%$  in 16 (40%), 3 (7.5%) y 20 (50%), respectively. The most common grade 1-2 adverse events were fatigue (35.6%), increased liver enzymes (28.9%), hypokalemia (13.3%) and fluid retention (11.1%).

**Conclusions:** Abiraterone was a well tolerated drug that has shown to be active in prostate cancer patients previously treated with taxans, so it has been postulated as an alternative in this pathology.

#### PALABRAS CLAVE

Respuesta; Abiraterona; Cáncer de próstata y seguridad

#### KEYWORDS

Response; Abiraterone; Prostate cancer; Safety

Farm Hosp. 2014;38(2):118-122

Farm Hosp. 2014;38(2):118-122

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josemanuel.caro@salud.madrid.org (José Manuel Caro Teller).

## Introducción

El cáncer de próstata es el más frecuente en la población masculina occidental<sup>1</sup>. Con respecto a la población general, se estima que en 2013 se sigue manteniendo como tercera causa de fallecimiento en España con 5.585 casos tras el cáncer de pulmón y el colorrectal<sup>2</sup>.

Existe una correlación directa entre la incidencia de cáncer de próstata y la edad, de tal modo que la mayor parte de los casos corresponden a varones mayores de 50 años y un 90% de ellos a varones con más de 65 años. Según los datos publicados por el Ministerio de Sanidad y Política Social (2009), la tasa de mortalidad por cáncer de próstata en hombres con edad avanzada (igual o mayor a 75 años) fue de 293,8 casos por 100.000 habitantes en el año 2007<sup>3</sup>.

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

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

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

Los agentes quimioterápicos clásicos como mitoxantrona y vinorelbina, aunque mejoran la sintomatología del paciente, no han probado aumentar la supervivencia en cáncer de próstata metastático (CPM)<sup>6</sup>. Fue con la incorporación de docetaxel a la terapia de este tumor cuando se logró un aumento en la supervivencia global, lo que situó a los taxanos como agentes citotóxicos de elección siempre que el estado general del paciente lo permitiera<sup>1</sup>.

Tras la progresión a docetaxel, el esquema a seguir aún no está totalmente definido. Se han comercializado en los últimos años opciones como cabazitaxel y abiraterona que han mostrado mejorar la supervivencia en estos pacientes<sup>1</sup>.

Abiraterona es un inhibidor potente, selectivo e irreversible de la enzima 17 $\alpha$ -hidroxilasa/C17,20-liasa (CYP17) que cataliza la conversión de pregnenolona y progesterona a dehidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona respectivamente. Esta enzima es fundamental para la síntesis de andrógenos en testículos, glándulas suprarrenales y tejidos prostáticos tumorales. Con la inhibición en una fase tan temprana se reducen los niveles de testosterona a valores nanomolares<sup>7</sup>.

En 2011 se inició el programa de Uso Expandido de abiraterona con una gran aceptación y su comercialización supuso un aumento progresivo en el número de pacientes candidatos a recibir el tratamiento. El presente estudio, realizado en condiciones de práctica clínica habitual, tiene como objetivo describir las condiciones de utilización, la respuesta obtenida y la seguridad de abiraterona en un hospital de tercer nivel.

## Material y métodos

Se realizó un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes que iniciaron tratamiento con abiraterona en un periodo de 21 meses (febrero 2011 a octubre 2012), realizando su seguimiento hasta junio 2013. Se incluyeron tanto a los primeros pacientes que iniciaron el tratamiento como indicación fuera de ficha técnica, como aquellos procedentes del programa de acceso expandido y los que fueron tratados tras su comercialización. Para la identificación de los pacientes y la recogida de datos se utilizó la aplicación de dispensación a pacientes externos Farhos<sup>®</sup> y la historia clínica electrónica. Se recogieron las siguientes variables: demográficas (edad), diagnósticas (escala de Gleason en base al grado histopatológico, orquiectomía previa y tipo de diseminación presente), terapéuticas (fármacos recibidos anteriormente, línea de tratamiento con abiraterona, duración del tratamiento y motivo de suspensión del mismo) y analíticas (grado de reducción de PSA).

Con la función de objetivar la calidad de vida de los pacientes se utilizó la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) tanto al inicio como al finalizar el tratamiento. La respuesta se evaluó mediante los niveles de PSA total, considerándose pacientes respondedores aquellos con una reducción del PSA igual o superior al 50% con respecto al valor basal. Para evaluar la seguridad se registraron los efectos adversos de todos los pacientes incluidos en el estudio, categorizados en grados según los estándares de la *Common Terminology Criteria for Adverse Events versión 3.0* (CTCAE). El análisis estadístico de los datos se realizó con la aplicación informática Microsoft Excel<sup>®</sup>.

## Resultados

Durante el periodo de estudio recibieron abiraterona un total de 45 pacientes con una mediana de edad de 74 años (rango 56-90), todos diagnosticados de cáncer de próstata metastático. Según la clasificación de Gleason el 86,84% de los pacientes presentaban una marcada anaplasia (Gleason 7-10). Con referencia a la localización metastásica de las lesiones, un 84,4% presentaba metástasis óseas, un 40% metástasis ganglionares y un 37,8% metástasis viscerales (Tabla 1).

El 88,89% de los pacientes recibieron castración química completa con análogos de la hormona liberadora

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

Características	Abiraterona (N = 45)
<b>Edad</b>	
Mediana (rango)	74 (56-90)
≥75 años-nº pacientes (%)	22 (48,9)
<b>Localización metástasis- nº pacientes (%)</b>	
Óseas	16 (35,5)
Óseas y viscerales	9 (20)
Óseas y ganglionares	10 (22,2)
Óseas, viscerales y ganglionares	3 (6,7)
Ganglionares	2 (4,4)
Viscerales	2 (4,4)
Viscerales y ganglionares	3 (6,7)
<b>ECOG-nº pacientes (%)</b>	
0	6 (13,3)
1	32 (71,1)
2	7 (15,6)
<b>Ántigeno prostático específico</b>	
Nº de pacientes (%)	40 (88,9)
Mediana (rango)-ng/ml	457,3 (9032-2,8)

de gonadotropina (GnRH) y con un fármaco antiandrógeno. El 11,11% fueron tratados únicamente con análogos de la GnRH. La castración quirúrgica fue una intervención realizada tan solo en dos pacientes. El 100% recibió taxanos como primera línea de tratamiento quimioterápico siendo docetaxel el más utilizado ampliamente (88,89%), seguido de cabazitaxel (6,67%) y paclitaxel (4,44%) (Tabla 2). Es de mencionar que los tres pacientes que recibieron cabazitaxel como primera línea estaban incluidos dentro de un ensayo clínico, puesto que cabazitaxel solo está autorizado como tratamiento de segunda línea tras progresión a docetaxel.

En el momento de iniciar tratamiento con abiraterona, el performance status en base a la escala ECOG era de 0 en 6 pacientes (13,33%), de 1 en 32 (71,11%) y de 2 en los 7 restantes (15,56%). Al finalizar el tratamiento, 3 pacientes (6,67%) tuvieron un ECOG 0, 24 (53,33%) un

**Tabla 2.** Principales tratamientos quimioterápicos recibidos previos a abiraterona (N = 45)

Agente quimioterápico	1ª línea		2ª línea		3ª línea	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Docetaxel	40	88,9	0		0	
Paclitaxel + Carboplatino	2	4,4	2	4,4	0	
Cabazitaxel	3	6,7	3	6,7	0	
Mitoxantrona	0		10	22,2	5	11,1
Vinorelbina	0		3	6,7	0	

ECOG 1, 13 (28,89%) un ECOG 2, 2 (4,44%) un ECOG 3 y 3 (6,67%) fallecieron durante el tratamiento (ECOG 5) (Fig. 1).

La pauta que recibieron todos los pacientes fue 1.000 mg de abiraterona cada 24 horas en ayunas, administrada junto con corticoides (prednisona o prednisolona). La mediana del número de líneas de tratamiento previas cuando se administró abiraterona fue 2,5 (rango: 2-6). El 48,9% de los pacientes recibieron abiraterona como segunda línea de tratamiento, el 35,6% como tercera y el 15,5% restante como cuarta línea o superior.

Con respecto a la respuesta al tratamiento con abiraterona, fueron evaluables 40 de 45 pacientes (88,89%). La mediana de PSA basal era de 457,31 (rango 9032-2,81). Se consiguió una reducción del PSA mayor o igual al 50% en 16 pacientes (40%) y superior al 90% en 3 pacientes (7,5%). Se consideraron no respondedores 24 pacientes: 20 de ellos (50%) tuvieron una reducción del PSA menor al 30% y 3 pacientes (7,5%) presentaron una reducción entre el 30 y el 50%. De los 5 pacientes no evaluables no se dispusieron de registros de sus valores de PSA.

Cuando el seguimiento finalizó en Junio de 2013 continuaban en tratamiento 3 pacientes con una mediana de duración de 12 meses (rango: 10-17). Con respecto a los pacientes que finalizaron el tratamiento, la mediana de duración de la terapia fue 6 meses (rango: 1-17) en respondedores y 4 meses (rango: 1-13) en no respondedores. En todos los casos, el motivo de la suspensión del tratamiento fue progresión de la enfermedad. En global, la mediana de duración de tratamiento fue 5 meses (rango: 1-17).

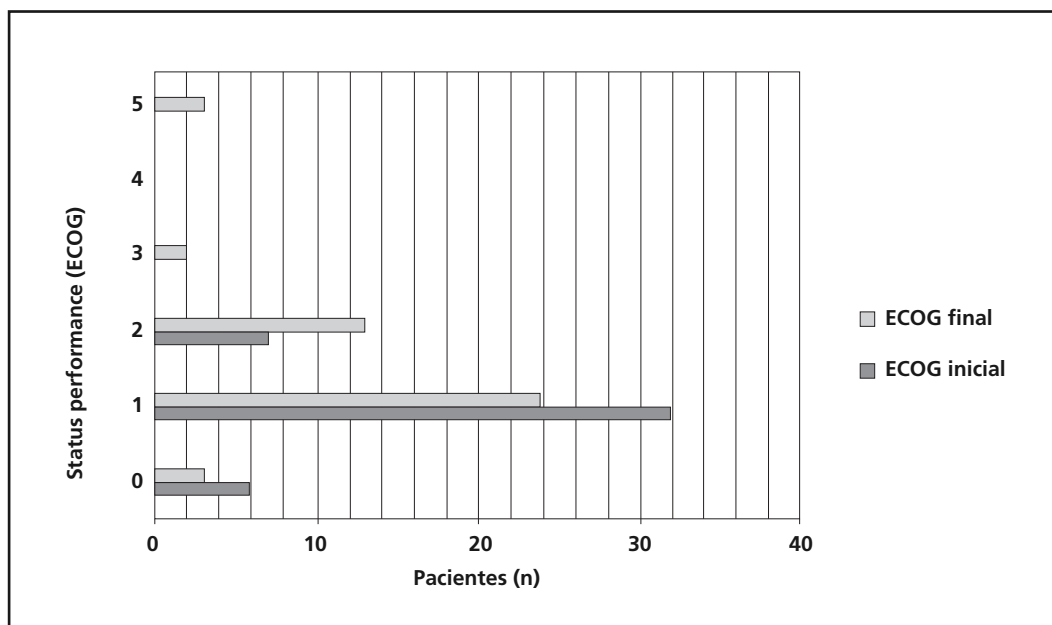
En cuanto a la evaluación de la seguridad, se registraron los efectos adversos de todos los pacientes incluidos en el estudio. Los eventos de grado 1-2 experimentados fueron astenia (35,6%), elevación de las enzimas hepáticas (28,9%), hipopotasemia (13,3%), retención de fluidos (11,1%) y trastornos cardíacos (2,2%); todos ellos clínicamente manejables. Destacables fueron los 5 eventos de grado 3 que se observaron: dos casos de hipopotasemia, un caso de astenia, otro de retención de fluidos y un caso de insuficiencia cardíaca.

Ningún paciente tuvo que suspender el tratamiento por reacciones adversas experimentadas (Tabla 3).

## Discusión

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron tratados previamente con quimioterapia basada en taxanos de acuerdo con la indicación inicial del fármaco. En Noviembre de 2012, se amplió su utilización a pacientes que han fracasado al tratamiento de privación androgénica y para los que la quimioterapia no está todavía clínicamente indicada<sup>8,9</sup>.

En cuanto al posicionamiento de abiraterona en la terapéutica, guías internacionales como la NCCN (National Comprehensive Cancer Network)<sup>10</sup> recomiendan su



**Figura 1.** Calidad de vida de los pacientes al inicio y fin de tratamiento (N = 45)

uso con el mismo grado de evidencia que cabazitaxel en pacientes sintomáticos con cáncer de próstata metastático tras docetaxel (categoría 1). En el caso de pacientes asintomáticos, la evidencia se mantiene como categoría 1, situándose por encima de docetaxel y al mismo nivel que sipuleucel-T (siempre que no tenga metástasis hepáticas o una expectativa de vida inferior a 6 meses)<sup>10</sup>. Ninguno de los pacientes del estudio recibió este tratamiento inmunoterápico todavía no comercializado en España. En el presente estudio la mediana de líneas de tratamiento es de 2,5, acorde con las recomendaciones anteriormente descritas.

Con respecto a la efectividad, un 40% de los pacientes experimentó una disminución igual o superior al 50% en los niveles de PSA. Este resultado es inferior a los obtenidos en los estudios de Reid et al. (2010) y Ryan et al. (2011) que fueron de 51%<sup>11</sup> y 79%<sup>12</sup> respectivamente pero superior al 29,5% y al 36% de los estudio elaborados por Fizazi et al.<sup>13</sup> y Danila et al.<sup>14</sup>. Posiblemente la menor efectividad fue debida a que la población del actual estudio presentaba un estadio más avanzado de la enfermedad con respecto a los primeros estudios mencionados, de hecho la mediana de PSA basal (457,31 ng/ml)

fue superior a la de todos los estudios comparados: Reid et al.<sup>11</sup> (403 ng/ml), Ryan et al.<sup>12</sup> (29 ng/ml), Fizazi et al.<sup>13</sup> (128,8 ng/ml) y Danila et al.<sup>14</sup> (190 ng/ml).

El status performance de los pacientes incluidos también fue ligeramente peor que el de los ensayos clínicos revisados; mientras que en el actual estudio el 84,44% de los pacientes tienen un ECOG entre 0 y 1, en los trabajos de Ryan et al. y Fizazi et al. son el 100%<sup>12</sup> y el 90%<sup>13</sup> respectivamente.

La mediana de duración de tratamiento fue de 20 semanas, relativamente inferior a la obtenida por Reid et al.<sup>11</sup> (24 semanas) y por Bono et al.<sup>15</sup> (32 semanas). La diferencia se incrementa notablemente si se compara con las 63 semanas en el estudio de Ryan et al. en 2011<sup>12</sup>. Cabe destacar que en este último estudio abiraterona se utilizó previamente a quimioterapia.

En cuanto a la seguridad, abiraterona puede considerarse un fármaco bien tolerado por el bajo porcentaje de reacciones adversas y la leve gravedad de las mismas, estando en concordancia con los ensayos clínicos publicados<sup>13-15</sup>. La astenia fue la reacción adversa esperable más frecuente tal y como reflejan los estudios de 2011 de Ryan et al.<sup>12</sup> y Bono et al.<sup>15</sup>.

**Tabla 3.** Incidencia de las reacciones adversas más importantes relacionadas con el tratamiento (N = 45)

Evento	Grado 1		Grado 2		Grado 3		Grado 4	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Trastornos cardiacos	0		1	2,2	1	2,2	0	
Astenia	7	15,6	9	20	1	2,2	0	
Retención de fluidos	3	6,7	2	4,4	1	2,2	0	
Hipopotasemia	6	13,3	0		2	4,4	0	
Hipertransaminasemia	10	22,2	3	6,7	0		0	

En el trabajo realizado por Reid et al. en 2010<sup>11</sup> el 53% de los pacientes tuvieron hipopotasemia grado I, porcentaje muy superior al observado en el actual estudio, posiblemente debido a la prescripción de suplementos orales de potasio de manera preventiva. Es destacable que el porcentaje de reacciones adversas sea incluso ligeramente inferior al del estudio de Ryan (2011) en el que abiraterona se utilizó previamente a la quimioterapia<sup>12</sup>.

Los resultados del presente estudio están en línea con los ensayos clínicos publicados que han posicionado la abiraterona, por su eficacia y seguridad, como una alternativa para el tratamiento del carcinoma de próstata metastático en progresión tras tratamiento quimioterápico, con la ventaja añadida de su administración por vía oral.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

## Bibliografía

- Alcaraz A, Medina R, Maroto P, Climent M, Castellano D, Carles J. Cáncer de próstata resistente a castración: ¿hacia dónde vamos? *Actas Urológicas Españolas* 2012;36(6):367-74.
- Sociedad Española de Oncología Médica, El cáncer en España 2013. [Acceso Enero 2013]. Disponible en: <http://www.seom.org/en/prensa/el-cancer-en-espanyacom/104018-el-cancer-en-espana-2013>
- Regidor E, Gutiérrez-Fisac JL, Alfaro M. Indicadores de Salud 2009. Evolución de los indicadores del estado de salud en España y su magnitud en el contexto de la Unión Europea. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social, 2009. [Acceso Febrero 2012]. Disponible en: <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/docs/Indicadores2009.pdf>.
- Carballido Rodríguez J. Cáncer de próstata avanzado. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 1998;22(2):33-43.
- Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Mottet N, et al. Guía clínica sobre el cáncer de próstata. Asociación Europea de Urología 2010.
- Khosravi Shahi P, Pérez Manga G. Cáncer de próstata metastático. *Oncología (Barcelona)* 2006;29(10):16-22.
- Pal SK, Sartor O. Phase III data for abiraterone in an evolving landscape for castration-resistant prostate cancer. *Maturitas* 2011;68(2):103-05.
- Ficha técnica de Zytiga®. [Acceso Enero 2012]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002321/WC500112858.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf)
- Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013;368(2):138-48.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. [Acceso Noviembre 2013]. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf)
- Reid AH, Attard G, Danila DC, Oommen NB, Olmos D, Fong PC, et al. Significant and sustained antitumor activity in post-docetaxel, castration-resistant prostate cancer with the CYP17 inhibitor abiraterone acetate. *J Clin Oncol*. 2010;28(9):1489-95.
- Ryan CJ, Shah S, Efstathiou E, Smith MR, Taplin M, Bubley GJ, et al. Phase II study of abiraterone acetate in chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer displaying bone flare discordant with serologic response. *Clin Cancer Res*. 2011;17(14):4854-61.
- Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2012;13(10):983-92.
- Danila DC, Morris MJ, de Bono JS, Ryan CJ, Denmeade SR, Smith MR, et al. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(9):1496-501.
- De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(21):1995-2005.



ORIGINALES

## Evaluación de la calidad de las intervenciones farmacéuticas en urgencias basada en la evidencia científica

M. Pérez León, H. Alonso Ramos, S. González Munguía, S. M. Marrero Penichet y R. Molero Gómez

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. España.

### Resumen

**Objetivo:** Evaluar la calidad de las intervenciones farmacéuticas que motivaron un inicio de tratamiento en un Servicio de Urgencias. Analizar el porcentaje de intervenciones sobre tratamientos agudos o crónicos, y el grupo ATC de los fármacos implicados.

**Método:** Se analizaron y clasificaron las intervenciones farmacéuticas realizadas durante un año, asignándoles el grado de recomendación, nivel de evidencia y reducción de la morbilidad teórica asociada según las guías de práctica clínica. También fueron clasificadas según el objetivo del tratamiento de la intervención (agudo o crónico), y por el grupo ATC.

**Resultado:** Se realizaron 2.776 intervenciones farmacéuticas durante el periodo de estudio, siendo el 47% intervenciones de inicio de tratamiento. El 73% pudieron ser clasificadas según la evidencia científica disponible en las guías de práctica clínica. El 84% obtuvo un grado de recomendación y nivel de evidencia IA, el 9% IC y 4% IB. El 67% tenían asociada una disminución teórica de la morbilidad. El 73% de las intervenciones estuvieron relacionadas con el tratamiento crónico del paciente, siendo los grupos ATC más frecuentes el N y C. Mientras que en los tratamientos agudos los más frecuentes fueron el grupo B y A.

**Conclusiones:** Las intervenciones de inicio de tratamiento realizadas por un farmacéutico clínico en el Servicio de Urgencias muestran una elevada adherencia a las guías de práctica clínica con un alto grado de recomendación y evidencia, y reducción teórica de la morbilidad asociada. La mayoría de las intervenciones estuvieron relacionadas con la conciliación de tratamientos crónicos, fundamentalmente fármacos del grupo N y C.

### Evaluation of the quality of scientific evidence of pharmaceutical interventions in an emergency department

#### Abstract

**Objectives:** To assess the quality of Pharmaceutical Interventions of starting a drug treatment based on the available scientific evidence, in an Emergency Department with a Clinical Pharmacist working full-time. To analyze the rate of Pharmaceutical Interventions over chronic or acute treatments and the ATC group of drugs involved.

**Method:** The pharmacotherapy recommendations on Clinical Practice Guidelines (CPG) were classified and for every Pharmaceutical Intervention was assessed the quality of scientific evidence, strength of clinical recommendation, morbidity/mortality reduction, chronic or acute treatment and ATC group of drug involved.

**Results:** During the study period 2776 Pharmaceutical Interventions were performed of which 47% were starting-drug interventions, being 73% justified with scientific evidence. The 84% of starting-drug interventions were assessed with quality of evidence and strength of recommendation IA, 9% IC and 4% IB and 67% have been shown to reduce the morbidity/mortality according the CPG. 73% of interventions were related with patients' chronic treatment and ATC groups most frequently involved were N group (nervous system) and C group (cardiovascular system). In acute treatment the most frequent were B group and A group (Alimentary tract and metabolism).

**Conclusions:** The starting-drug Pharmaceutical Interventions performed by an emergency department clinical pharmacist show a high adherence to CPG for most frequent pathologies, with good quality of evidence and good strength of recommendation as well as an associated morbidity/mortality reduction. Most starting-drug interventions were related to chronic treatment reconciliation, being drugs of N and C ATC group the most frequent involved.

#### PALABRAS CLAVE

Farmacéutico clínico; Urgencias; Farmacia clínica; Calidad asistencial; Conciliación.

#### KEYWORDS

Clinical pharmacist; Emergencies; Clinical pharmacy; Health care quality; Conciliation.



## Introducción

En las últimas décadas, la actividad asistencial de los farmacéuticos hospitalarios se ha ido orientando hacia una atención más directa al paciente en las unidades clínicas a la vez que la evidencia científica ha ido demostrando el beneficio de la integración del farmacéutico en el equipo asistencial multidisciplinar<sup>1-7</sup>. A este planteamiento se han sumado las principales asociaciones profesionales, incluyendo la atención farmacéutica en unidades clínicas en sus recomendaciones para la práctica diaria<sup>8-11</sup>.

La *American College of Clinical Pharmacy (ACCP)*<sup>12</sup> define la Farmacia Clínica como «una disciplina de las ciencias de la salud en la que los farmacéuticos proveen asistencia a los pacientes con el fin de optimizar la farmacoterapia, promover salud y el bienestar y la prevención de enfermedades». Así la ACCP caracteriza a los farmacéuticos clínicos por la asunción de responsabilidad en la toma de decisiones y en la gestión de la farmacoterapia de los pacientes en las unidades clínicas, generalmente formando parte de un equipo multidisciplinar.

Los Servicios de Urgencias son unidades hospitalarias muy propensas a que ocurran errores de medicación<sup>13-15</sup> debido a múltiples factores: la presión asistencial, la falta de coordinación entre distintos servicios, identificación inadecuada de los pacientes, turnos de trabajo y guardias sobrecargadas, interrupciones continuas, errores de comunicación entre profesionales, uso elevado de medicación intravenosa, etc.<sup>16</sup>. La *American Society of Health-System Pharmacist (ASHP)*<sup>17</sup> consciente de este problema publicó en 2011 las «Guidelines on Emergency Medicine Pharmacist Services» en las que describe la actividad asistencial a desarrollar por el farmacéutico clínico en urgencias.

Tradicionalmente la actividad asistencial realizada por los farmacéuticos clínicos se ha venido documentando en forma de Intervenciones Farmacéuticas (IF). Una IF es aquella acción llevada a cabo por el farmacéutico con el fin de evitar un Problema Relacionado con la Medicación (PRM), siendo definido éste como «aquella experiencia indeseable del paciente que involucra a la terapia farmacológica y que interfiere real o potencialmente con los resultados deseados del mismo»<sup>18</sup>. Como normal general una IF tiene como resultado deseable el cambio de una prescripción médica adaptándola a la situación clínica del paciente.

En la actualidad existe una gran heterogeneidad en la clasificación de las IF realizadas y, fundamentalmente, en el impacto potencial sobre el paciente del PRM prevenido. Así, *Juanes et al.*<sup>19</sup> utilizaron la clasificación de los PRM evitados propuesta por el Tercer Consenso de Granada<sup>20</sup>, *Ucha Samartín et al.*<sup>21</sup> utilizaron la clasificación del manual de Atención Farmacéutica del Hospital Dr. Peset, *Tomas Vecina et al.*<sup>22</sup> y *Crespí et al.*<sup>23</sup> utilizaron la clasificación incluida en el programa informático ISO-FAR<sup>®</sup> y, por último, *Patanwala et al.*<sup>24</sup> y *Overhage et al.*<sup>25</sup> clasi-

ficaron las intervenciones según la severidad del error de medicación evitado por la IF.

Cabe mencionar que la clasificación del programa ISO-FAR<sup>®</sup>, permite la fácil recogida de los datos y aporta información clínica sobre la intervención registrada, pero no evalúa la calidad de las IF realizadas, aunque bien es verdad que la información recogida permite su evaluación posterior. Recientemente *Bruchet et al.*<sup>26</sup> propusieron realizar un repositorio de «*intervenciones de calidad*» que estén claramente respaldadas por la evidencia científica y que hayan demostrado aumentar la seguridad y/o la calidad asistencial, para luego priorizar la realización de estas intervenciones con el objetivo de mejorar así la asistencia sanitaria. Siguiendo esta línea, nos planteamos la realización de este estudio, con el objetivo de evaluar la calidad de las IF que motivaron un inicio de tratamiento en un Servicio de Urgencias con un farmacéutico clínico integrado en dicha unidad, según la evidencia científica disponible en las Guías de Práctica Clínica (GPC). Como objetivo secundario se analizó el porcentaje de intervenciones de inicio de tratamiento realizadas sobre tratamientos agudos o crónicos (conciliación) y la distribución de grupos ATC de los fármacos implicados en las intervenciones.

## Método

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo para evaluar la calidad de las intervenciones farmacéuticas, a través de la evidencia científica publicada en las GPC, realizadas por un farmacéutico clínico en el SU de un Hospital de tercer nivel a lo largo de un año (enero 2011-diciembre 2011).

El SU cuenta con un programa de prescripción electrónica asistida (Silicon<sup>®</sup>, Grifols<sup>®</sup>) y tres armarios automatizados (Pyxis<sup>®</sup>, Grifols<sup>®</sup>): dos para la dispensación de medicación y conectados a la prescripción electrónica y otro para la dispensación de estupefacientes. La atención farmacéutica en urgencias está enfocada a los pacientes con mayor riesgo de sufrir un evento adverso por medicamentos en el SU, esto es, todos los pacientes que por su gravedad o complejidad deben quedar ingresados en el área de observación, en la unidad de cuidados críticos o se encuentran pendientes de ingreso en una planta de hospitalización.

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en Medline y Pubmed de las GPC de las patologías más prevalentes en urgencias. Se seleccionaron las GPC más actualizadas en el momento de la realización de la intervención, siempre que la GPC estuviera redactada según los principios de la Medicina Basada en la Evidencia (MBE). Se extrajeron las medidas farmacoterapéuticas para cada patología según el grado de recomendación, nivel de evidencia e impacto sobre la morbimortalidad en una herramienta en Microsoft Excel<sup>®</sup> diseñada al efecto. Los grados de recomendación y niveles de evidencia se basaron en los defi-

nidos en el documento consenso de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)<sup>27</sup>, y las del resto de GPC se adaptaron a esta definición.

Se seleccionó de la base de datos informatizada del Servicio de Farmacia las intervenciones farmacéuticas que motivaron un inicio de tratamiento farmacológico en urgencias y se diseñó una hoja de recogida de datos que incluyó los siguientes ítems para cada una de ellas: grado de recomendación y nivel de evidencia, disminución de la morbimortalidad, tratamiento crónico (conciliación) o de la patología aguda, y grupo farmacológico según clasificación ATC.

Finalmente se llevó a cabo un análisis estadístico descriptivo de las intervenciones farmacéuticas según el grado de recomendación, nivel de evidencia y morbimortalidad teórica asociada disponible en las guías de práctica clínica de medicina basada en la evidencia, patología aguda o crónica y grupos ATC de los fármacos implicados.

## Resultados

De la búsqueda bibliográfica se recopilaron un total de 33 guías de práctica clínica con las patologías más frecuentes en el servicio de urgencias: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST<sup>28</sup>, Síndrome coronario agudo con elevación persistente del segmento ST<sup>29</sup>, Fibrilación auricular<sup>30</sup>, Insuficiencia cardíaca aguda y crónica<sup>31</sup>, Prevención primaria de la enfermedad Cardiovascular<sup>32</sup>, Profilaxis enfermedad tromboembólica<sup>33</sup>, Ictus isquémico agudo<sup>34</sup>, Depresión<sup>35</sup>, Esquizofrenia<sup>36</sup>, Ansiedad<sup>37</sup>, Protección gástrica en el Síndrome Coronario Agudo<sup>38</sup>, Meningitis<sup>39</sup>, Enfermedad Inflamatoria Intestinal<sup>40</sup>, Infección Intraabdominal<sup>41</sup>, Hiperplasia prostática benigna<sup>42</sup>, Angina de pecho<sup>43</sup>, Terapia antitrombótica en valvulopatías<sup>44</sup>, Artritis reumatoide<sup>45</sup>, Ascitis<sup>46</sup>, Dispepsia<sup>47</sup>, Diabetes Mellitus tipo II<sup>48</sup>, Dolor crónico no oncológico<sup>49</sup>, Dolor neuropático<sup>50</sup>, Epilepsia<sup>51</sup>, Glaucoma de ángulo abierto<sup>52</sup>,

**Tabla 1.** Nivel de evidencia y grado de recomendación de las intervenciones farmacológicas en las GPC

Nivel Evidencia y Grado Recomendación	Episodio agudo	Tratamiento crónico	Total
IA	37	41	78
IB	22	13	35
IC	9	5	14
IIA	0	1	1
IlaA	0	1	1
IlaB	3	1	4
IlaC	0	2	2
IlbA	1	0	1
IlbB	1	1	2
IlbC	2	1	3
	75	66	141

**Tabla 2.** Efecto sobre la morbi-mortalidad de las intervenciones farmacológicas en las GPC

Tipo de Tratamiento	Sí disminución MM	No disminución MM	No aplica
Agudo	54	3	19
Crónico	44	1	21
<b>Total</b>	98	4	40

Gota<sup>53</sup>, Hemorragia digestiva alta por varices esofágicas<sup>54</sup>, Hiperglicemia hospitalaria<sup>55</sup>, Hipotiroidismo<sup>56</sup>, Insomnio<sup>57</sup>, Parkinson<sup>58</sup>, Prevención secundaria de enfermedad cardiovascular<sup>59</sup> y Sepsis<sup>60</sup>.

Se extrajeron 141 recomendaciones farmacoterapéuticas de las GPC según el grado de recomendación y nivel de evidencia, 75 en la fase aguda de la patología y 66 a largo plazo (Tabla 1). Adicionalmente se analizó la evidencia de cada una de ellas sobre la disminución teórica de la morbimortalidad (MM) asociada (Tabla 2). Un ejemplo de la clasificación realizada en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) se muestra en la tabla 3.

En 2011 el SU recibió 87.907 visitas, con una media aproximada de 240 visitas al día, de los cuales ingresaron en el área de observación un 10.2% (9.000 pacientes). En este período se realizaron 2.776 intervenciones farmacéuticas sobre 1.742 pacientes (1,6 intervenciones por

**Tabla 3.** Evidencia de las recomendaciones farmacológicas para el SCASEST

Tipo tratamiento	Fármaco	Rec/Evid	MM
Agudo	Betabloqueante	IB	Sí
	Nitratos	IC	No
	Antagonistas del calcio	IB	No
	Heparina No Fraccionada (si ICP)	IC	Sí
	Enoxaparina	IlaB	Sí
	AAS	IA	Sí
	Clopidogrel	IA	Sí
	Estatinas	IB	Sí
	IECAS	IA	Sí
	ARA-II	IB	Sí
	Antagonistas de la aldosterona (si ICC)	IB	Sí
Ajuste de dosis de HBPM a FR	IC	Sí	
Crónico	Betabloqueante	IA	Sí
	AAS	IA	Sí
	Clopidogrel	IA	Sí
	Estatinas	IB	Sí
	IECAS	IA	Sí
ARA-II	IB	Sí	

Rec/Evid: grado de recomendación/evidencia científica. MM: Reducción de la morbi-mortalidad

**Tabla 4.** Tipos de intervenciones farmacéuticas realizadas

Tipo Intervención Farmacéutica	Nº intervenciones (%)
Suspender medicamento	185 (6,7)
Cambio de medicamento	241 (8,7)
Modificar dosis	447 (16,1)
Modificar frecuencia	42 (1,5)
Modificar vía	129 (4,6)
Inicio tratamiento	1.315 (47,4)
Patología aguda	609 (46,3)
Patología crónica	706 (53,7)
Monitorización	168 (6)
Cumplimentación de órdenes médicas	102 (3,7)
Otras	147 (5,3)
<b>Total</b>	<b>2.776</b>

paciente), de las cuales 1.315 fueron IF de inicio de tratamiento (47%) (Tabla 4).

De las IF que motivaron un inicio de tratamiento, el 46,3 % estaban relacionadas con la patología aguda que motivaba su ingreso en urgencias, mientras que en el 53,7% estaban relacionadas con la conciliación de un fármaco que el paciente tomaba como tratamiento crónico, siempre y cuando no estuviera contraindicado por la situación clínica del paciente.

A la mayoría de las IF de inicio de tratamiento se le pudo asignar un grado de recomendación y nivel de evidencia disponible en las GPC, correspondiendo el 73% a inicio de medicación crónica y el 27% a inicio de un tratamiento para la patología aguda (Tabla 5).

El 96% de las IF de inicio de tratamiento realizadas por el farmacéutico clínico se clasificaron con el mayor grado de recomendación (I), siendo el 83,8% clasificadas con el mayor grado de recomendación y nivel de evidencia (IA) (Tabla 6). La mayoría de las IF estaban asociadas con una reducción teórica de la MM (Tabla 7).

Los fármacos más frecuentemente implicados en patología crónica pertenecían principalmente al grupo terapéutico C (sistema cardiovascular) y el grupo N (Sis-

**Tabla 5.** Clasificación de las IF de inicio de tratamiento según evidencia científica

IFit según la evidencia científica recopilada			
<b>Sin evidencia</b>	<b>358</b>	<b>27,2%</b>	
<b>Con evidencia</b>	<b>957</b>	<b>72,8%</b>	
T. Agudo	257	26,9%	
T. Crónicos	700	73,1%	
	<b>1315</b>	<b>100%</b>	

IF: Intervención Farmacéutica.

**Tabla 6.** Evidencia científica de las IF de inicio de tratamiento

Evidencia	T. Crónico	T. Agudo	Total
IA	627 (89,6)	175 (68,1)	802 (83,8)
IB	20 (2,9)	20 (7,8)	40 (4,2)
IC	28 (4)	56 (21,8)	84 (8,8)
IIA	2 (0,3)	—	2 (0,2)
IIaB	2 (0,3)	5 (1,9)	7 (0,7)
IIaC	6 (0,9)	—	6 (0,6)
IIb	5 (0,7)	—	5 (0,5)
IIbB	1 (0,1)	—	1 (0,1)
IIbC	9 (1,3)	1 (0,4)	10 (1)
<b>Total</b>	<b>700</b>	<b>257</b>	<b>957 (100)</b>

IF: Intervención Farmacéutica.

**Tabla 7.** Reducción de la Morbi-Mortalidad según las GPC

Disminución de la Morbi-Mortalidad	N	%
Sí	637	66,6
No	320	33,4
	<b>957</b>	<b>100,0</b>

tema nervioso). En cuanto a las IF de inicio realizadas sobre el tratamiento de la patología aguda la mayoría se realizó sobre fármacos del grupo B (sangre y órganos hematopoyéticos) seguidos de fármacos del grupo A (tracto alimentario y metabolismo) (Tabla 8).

Dentro de las IF de inicio de tratamiento con mayor grado de recomendación y nivel de evidencia (IA), un 78,2% se corresponden a IF sobre tratamientos crónicos y un 21,8% sobre tratamientos agudos. Adicionalmente, todas ellas tenían asociada una disminución teórica de la morbimortalidad.

**Tabla 7.** Grupos ATC de fármacos con IF según patología aguda/crónica

Grupo ATC	Crónico	Agudo
A Tracto alimentario y metabolismo	12 (1,7)	75 (29,2)
B Sangre y órganos hematopoyéticos	119 (17)	136 (52,9)
C Sistema cardiovascular	209 (29,9)	33 (12,8)
G Sistema genitourinario y hormonas sexuales	46 (6,6)	—
H Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales e insulinas	25 (3,6)	1 (0,4)
J Antiinfecciosos para uso sistémico	27 (3,9)	8 (3,1)
L Antineoplásicos e inmunomoduladores	8 (1,1)	—
M Sistema musculoesquelético	23 (3,3)	3 (1,2)
N Sistema nervioso	207 (29,6)	1 (0,4)
R Sistema respiratorio	8 (1,1)	—
S Órganos de los sentidos	16 (2,3)	—
<b>Total</b>	<b>700 (100)</b>	<b>257 (100)</b>

## Discusión

Desde nuestro conocimiento, la metodología utilizada en este trabajo para evaluar la calidad de las intervenciones farmacéuticas no ha sido usada con anterioridad en la bibliografía disponible. Esto dificulta la comparación con otras publicaciones en el ámbito de la farmacia clínica en urgencias.

La selección específica de las IF que supusieron un inicio de tratamiento para el análisis en este trabajo se debe principalmente a que éstas pueden ser más fácilmente asociadas con una recomendación farmacoterapéutica presente en las GPC. Resulta difícil encontrar alguna GPC según la medicina basada en la evidencia que clasifique, por ejemplo, el ajuste de dosis a insuficiencia renal o cambios de forma farmacéutica por la situación clínica del paciente. Por tanto, la principal limitación de este trabajo radica en no incluir en el análisis el resto de IF no relacionadas con un inicio de tratamiento.

Las GPC realizan sus recomendaciones farmacoterapéuticas basadas en la evidencia de un beneficio y/o una reducción en la morbilidad. Sin embargo, tal como explica *Bruchet et al.*, es complicado demostrar esos beneficios en los pacientes ya que éstos fueron consecuencia de ensayos clínicos (EC) en los que el modelo experimental fue diseñado para aislar el efecto de esa intervención. Además las condiciones y limitaciones de los ensayos no se cumplen en práctica clínica, por lo que los efectos beneficiosos pueden aparecer enmascarados.

Por lo tanto, en el presente trabajo asumimos, al igual que *Bruchet et al.*, que las IF de inicio de tratamiento sobre nuestros pacientes podrían producir el beneficio demostrado en los EC y reflejado en las GPC, si bien no podemos concluirlo con el diseño actual. Estudios futuros deberán evaluar el efecto de los fármacos clínicos sobre los resultados en salud: tasas globales de eventos adversos, tasa de morbilidad, ingresos hospitalarios, duración de la estancia, visitas al servicio de urgencias, mejora de la calidad de vida, etc.

Nuestro método podría asemejarse a los definidos por *Bruchet et al.* y por *Abu-Ramaileh et al.*<sup>61</sup>. El primero propuso como método la definición *a priori* de un repositorio de «intervenciones de calidad» respaldadas por la evidencia, sin embargo nuestro trabajo fue realizado a la inversa ya que se recopiló la evidencia científica y nivel de recomendación de las IF para evaluar la calidad de las mismas. El resultado de este análisis es que el 73% de las IF de inicio de tratamiento realizadas estuvieron basadas en la evidencia y podrían constituir el panel de «intervenciones de calidad» del Servicio de Farmacia.

*Abu-Ramaileh et al.*<sup>62</sup> de manera similar evaluó la calidad de la actividad farmacéutica basándose en los datos de un estudio previo de errores de medicación (EM) en urgencias: de las 634 IF realizadas en el trabajo original descartaron aquellas que se realizaron con el objetivo de la prevención de EM, dejando para el análisis 130 IF que

fueron clasificadas según *Shane et al.*<sup>63</sup>. Un 70% de las IF (N = 91) resultaron «*Quality interventions*», definidas como intervenciones que aumentan la calidad de la asistencia sanitaria y mejora la adherencia a las GPC, con lo que arroja un porcentaje parecido al nuestro. La clasificación de calidad usada por los autores difiere bastante de la nuestra por lo que hace imposible las comparaciones.

Otra diferencia importante a destacar es el número de IF realizadas. En nuestro hospital se registraron 2.776 IF en el año 2011 de las que 1.315 (47%) fueron de IF de inicio de tratamiento y analizadas en nuestro estudio, mientras que en el estudio original de Rothschild se analizaron 634 IF (EM e IF) registradas entre 12 farmacéuticos clínicos del SU de cuatro centros hospitalarios docentes de EE.UU durante 4 meses. Quizás sea debido a que el objetivo del trabajo original de Rothschild fue el de analizar errores de medicación y no registrar intervenciones farmacéuticas.

En cuanto al perfil de grupos ATC destacan para la patología aguda el grupo B seguido del A y para la patología crónica el grupo C y N. En el trabajo de *Ucha et al.* se constató un perfil similar en la distribución de grupos ATC siendo los más frecuentes el grupo A (30%), el grupo C (25%), grupo N (22%) y grupo R (13%). Comparando ambos estudios se desprende que los grupos más presentes fueron los del grupo A, C y N

Destacamos nuestro alto porcentaje de intervenciones sobre fármacos del grupo B en patología aguda, de especial importancia al considerarse medicamentos de alto riesgo: manejo de la terapia anticoagulante y antiagregante, y prevención del tromboembolismo venoso.

Nuestro trabajo pone de manifiesto la necesidad de establecer estándares de calidad en la evaluación de la actividad farmacéutica asistencial en las unidades clínicas que facilite la comparación entre diferentes estudios.

La mayoría de las IF de inicio de tratamiento con evidencia científica surgieron como necesidad de conciliación del tratamiento crónico del paciente durante su estancia en urgencias, con la finalidad de evitar un nuevo problema de salud distinto del que provocó su ingreso, siempre que la situación clínica del paciente lo permitiese. Estas IF estuvieron relacionadas fundamentalmente con fármacos de los grupos C y N, que se corresponde con los grupos terapéuticos más prevalentes en Atención Primaria<sup>64</sup>. Destacamos la importancia de las IF sobre fármacos para patología aguda al tratarse en su mayoría de medicamentos de alto riesgo (grupo B), en pacientes con patologías agudas graves, que en definitiva son los pacientes tipo que cursan ingreso en los servicios de urgencias.

Las IF de inicio de tratamiento realizadas por un farmacéutico clínico en el servicio de urgencias muestran una elevada adherencia a las GPC de las patologías más prevalentes, con un alto grado de recomendación y evidencia científica, así como una reducción teórica de la morbi-mortalidad asociada, participando en la mejora de la calidad asistencial que reciben los pacientes en el Ser-

vicio de Urgencias. La integración de la actividad farmacéutica en los equipos multidisciplinares de atención al paciente en los servicios de urgencias abre nuevas líneas de trabajo y de desarrollo que deben demostrar no sólo una mejora de la calidad, sino de los resultados en salud, objetivo último de la asistencia sanitaria.

## Conflicto de intereses

Los autores aclaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses.

Los resultados preliminares de este trabajo fueron presentados en formato póster y presentación oral en el 57 congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), celebrado en Bilbao Octubre de 2012.

## Bibliografía

- Makowsky MJ, Koshman SL, Midodzi WK, Tsuyuki RT. Capturing outcomes of clinical activities performed by a rounding pharmacist practicing in a team environment: the COLLABORATE study [NCT00351676]. *Med Care*. 2009;47(6):642-50.
- Kucukarslan SN, Peters M, Mlynarek M, Nafziger DA. Pharmacists on rounding teams reduce preventable adverse drug events in hospital general medicine units. *Arch Intern Med*. 2003;163(17):2014-8.
- Bond CA, Raehl CL. Clinical pharmacy services, pharmacy staffing, and hospital mortality rates. *Pharmacotherapy* 2007;27(4):481-93.
- Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2006;166(9):955-64.
- Chisholm-Burns MA, Kim Lee J, Spivey CA, Slack M, Herrier RN, Hall-Lipsy E, et al. US pharmacists' effect as team members on patient care: systematic review and meta-analyses. *Med Care*. 2010;48(10):923-33.
- Graabæk T, Kjeldsen LJ. Medication Reviews by Clinical Pharmacists at Hospitals Lead to Improved Patient Outcomes: A Systematic Review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2013 Jun;112(6):359-73.
- Pande S, Hiller JE, Nkansah N, Bero L. The effect of pharmacist-provided non-dispensing services on patient outcomes, health service utilisation and costs in low- and middle-income countries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD010398.
- Myers CE. ASHP Health-System Pharmacy 2015 Initiative. *Am J Health Syst Pharm*. 2004;61(7):657.
- American Society of Health-System Pharmacist. ASHP Health-System Pharmacy 2015 Initiative. Update 2008. Último acceso Octubre 2013. [http://www.ashp.org/s\\_ashp/docs/files/2015\\_Goals\\_Objectives\\_0508.pdf](http://www.ashp.org/s_ashp/docs/files/2015_Goals_Objectives_0508.pdf).
- Canadian Society of Hospital Pharmacists. CSHP 2015 - Targeting Excellence in Pharmacy Practice. 2008. Último acceso Octubre 2013. [http://www.cshp.ca/dms/dmsView/2\\_CSHP-2015-Goals-and-Objectives-Feb-25%2707-w-Appdx-rev-May%2708.pdf](http://www.cshp.ca/dms/dmsView/2_CSHP-2015-Goals-and-Objectives-Feb-25%2707-w-Appdx-rev-May%2708.pdf).
- Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Iniciativa 2020: Hacia el futuro, son seguridad. Último acceso Octubre 2013. [http://www.sefh.es/sefhpdfs/desarrollo\\_2020.pdf](http://www.sefh.es/sefhpdfs/desarrollo_2020.pdf).
- American College of Clinical Pharmacy. The definition of clinical pharmacy. *Pharmacotherapy* 2008;28(6):816-7.
- Linda T, Kohn JMC, Molla S, Donaldson. Committee on Quality of Health Care in America. To err is human: building a safer health system. National Academy Press; 2000. Último acceso Octubre 2013. <http://www.iom.edu/~media/Files/Report%20Files/1999/To-Err-is-Human/To%20Err%20is%20Human%201999%20%20report%20brief.pdf>.
- Aranaz JM, Aibar C, Vitaller J, Ruiz P. Estudio Nacional sobre los Efectos Adversos ligados a la hospitalización: ENEAS, 2005. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006. Último acceso Octubre 2013. [http://www.msssi.gob.es/eu/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/opsc\\_sp2.pdf](http://www.msssi.gob.es/eu/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/opsc_sp2.pdf)
- Tomas S, Chanovas M, Roqueta F, Alcaraz J, Toranzo T y grupo de trabajo EVADUR-SEMES. EVADUR: eventos adversos ligados a la asistencia en los servicios de urgencias de hospitales españoles. *Emergencias* 2010;22:415-28.
- Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. Gestión asistencial de los Servicios de Urgencias: «Seguridad clínica de los pacientes en los Servicios de Urgencias». Monografías de la SEMES: 2007;1(3). Disponible en: [http://www.fasterweb.es/documentos/SEMES\\_SP\\_en\\_Urgencias.pdf](http://www.fasterweb.es/documentos/SEMES_SP_en_Urgencias.pdf)
- Eppert HD, Reznick AJ. ASHP guidelines on emergency medicine pharmacist services. *Am J Health Syst Pharm* 2011;68(23):e81-95.
- Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Drug-related problems: their structure and function. *DICP* 1990;24(11):1093-7.
- Juanes A, García Peláez M, Altimiras Ruiz J. Los Servicios de Urgencias Médicas: un nuevo reto para los farmacéuticos de hospital. *Aten Farm*. 2006;8(2):72-8.
- Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica, Grupo de Investigación en Farmacología, Fundación Pharmaceutical Care España, Sociedad española de Farmacia Comunitaria. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). *Ars Pharm*. 2007;48(1):5-17.
- Ucha Samartín M. Análisis de los problemas relacionados con los medicamentos tras la integración de un farmacéutico en un servicio de urgencias. *Emergencias* 2012;24:96-100.
- Tomás Vecina S, García Sánchez L, Pascual Arce B, Riera Paredes I. Programa de intervención farmacéutica en el servicio de urgencias para mejorar la seguridad del paciente. *Emergencias* 2010;22:85-90.
- Crespí Monjo M, Ventayol Bosch P, Pinteño Blanco M, Vidal Puigserver J, Puiguirguer Ferrando J, Delgado Sanchez O, et al. Actividad farmacéutica en un Servicio de Urgencias: rotación de 4º año de residencia. *Aten Farm*. 2006;8(6):333-45.
- Patanwala AE, Hays DP, Sanders AB, Erstad BL. Severity and probability of harm of medication errors intercepted by an emergency department pharmacist. *Int J Pharm Pract*. 2011;19(5):358-62.
- Overhage JM, Lukes A. Practical, reliable, comprehensive method for characterizing pharmacists' clinical activities. *Am J Health Syst Pharm*. 1999;56(23):2444-50.
- Bruchet N, Loewen P, de Lemos J. Improving the quality of clinical pharmacy services: a process to identify and capture high-value «quality actions». *Can J Hosp Pharm*. 2011;64(1):42-7.
- Task Force Members Responsible for the Production and updating ESC guidelines. Recommendations for guidelines production. 2010. Último acceso Octubre 2013. <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Documents/ESC%20Guidelines%20for%20Guidelines%20Update%202010.pdf>
- Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, et al. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(10):1070.e1-e80.
- Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación persistente del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(3):e1-e47.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(12):1483.e1-e83.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray J, Ponikowski P, Poole-Wilson PA et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica (2008-correctada 2010). *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(12):1329.e1-1329.e70.

32. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobos N, Fabunmi RP, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004;109(5):672-93.
33. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):381s-453s.
34. Alonso de Lecinana M, Egido JA, Casado I, Ribo M, Davalos A, Masjuan J, et al. Guidelines for the treatment of acute ischaemic stroke. *Neurologia* 2011.
35. Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, Cowen PJ, Howard L, Lewis G, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol*. 2008;22(4):343-96.
36. Barnes TR. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2011;25(5):567-620.
37. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Bandelow B, Bond A, Davidson JR, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2005;19(6):567-96.
38. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(23):2999-3054.
39. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004;39(9):1267-84.
40. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004;53(Suppl 5):V1-16.
41. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010;50(2):133-64.
42. Brenes Bermúdez F, Pérez León N, Pimienta Escríhuela M, Dios Diz J. Recomendaciones de buena práctica clínica. Hiperplasia benigna de próstata. Abordaje por el médico de Atención Primaria. *Semergen* 2007;33(10):529-39.
43. Fox K, García MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27(11):1341-81.
44. Whitlock RP, Sun JC, Fremes SE, Rubens FD, Teoh KH. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e576S-600S.
45. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of early rheumatoid arthritis. 2011. Último acceso Octubre 2013. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign123.pdf>
46. European Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*. 2010;53(3):397-417.
47. Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano. Guía de Práctica Clínica: Manejo del paciente con dispepsia, 2003. Último acceso Octubre 2013. [http://www.guiasgastro.net/guias\\_full/textos/Dispepsia.pdf](http://www.guiasgastro.net/guias_full/textos/Dispepsia.pdf)
48. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2008;32(Suppl 1):S1-201.
49. Trescot AM, Helm S, Hansen H, Benyamin R, Glaser SE, Adlaka R, et al. Opioids in the management of chronic non-cancer pain: an update of American Society of the Interventional Pain Physicians' (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician*. 2008;11:55-62.
50. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, et al. European Federation of Neurological Societies. Guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010;17(9):1113-e88.
51. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and Management of Epilepsy in Adults. 2003, 2005 update. Último acceso Octubre 2013. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign70.pdf>
52. Guía de Práctica Clínica, diagnóstico y tratamiento del paciente adulto con glaucoma de ángulo abierto. Mexico:secretaria de salud; 2009. Último acceso Octubre 2012. [http://www.saludbcs.gob.mx/PDF/GuiasClinicas/IMSS-164\\_09\\_GLAUCOMA\\_ANGULO\\_ABIERTO/IMSS-164-09-GlaucomaAbierto.pdf](http://www.saludbcs.gob.mx/PDF/GuiasClinicas/IMSS-164_09_GLAUCOMA_ANGULO_ABIERTO/IMSS-164-09-GlaucomaAbierto.pdf)
53. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, Zhang W, Doherty M, Seckl J, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(8):1372-4.
54. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46(3):922-38.
55. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2008. *Diabetes Care*. 2008;31(Suppl 1):S12-54.
56. Diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo primario en adultos. México: Secretaría de Salud; 2009. Último acceso Octubre 2012. [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/265\\_IMSS\\_10\\_Hipotiroidismo\\_Primario/EyR\\_IMSS\\_265\\_10.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/265_IMSS_10_Hipotiroidismo_Primario/EyR_IMSS_265_10.pdf).
57. Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C, Argyropoulos SV, Baldwin DS, Bateson AN, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol*. 2010;24(11):1577-601.
58. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Parkinson's disease: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians, 2006. Último acceso Octubre 2013. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10984/30087/30087.pdf>
59. Smith SC, Jr., Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, et al. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2011;124(22):2458-73.
60. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med*. 2008;34(1):17-60.
61. Abu-Ramaileh AM, Shane R, Churchill W, Steffenhagen A, Patka J, Rothschild JM. Evaluating and classifying pharmacists' quality interventions in the emergency department. *Am J Health Syst Pharm*. 2011;68(23):2271-5.
62. Rothschild JM, Churchill W, Erickson A, Munz K, Schuur JD, Salzberg CA, et al. Medication errors recovered by emergency department pharmacists. *Ann Emerg Med* 2010;55(6):513-21.
63. Shane R, Gouveia WA. Developing a strategic plan for quality in pharmacy practice. *Am J Health Syst Pharm*. 2000;57(5):470-4.
64. Memoria Anual Farmaindustria 2011. Farmaindustria. Disponible en: [http://www.farmaindustria.es/idc/groups/public/documents/publicaciones/farma\\_115844.pdf](http://www.farmaindustria.es/idc/groups/public/documents/publicaciones/farma_115844.pdf)



## COMUNICACIÓN BREVE

# Lapatinib en combinación con trastuzumab en el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2 positivo: Experiencia de uso

C. García-Muñoz, S. Cortijo-Cascajares, I. Cañamares-Orbis, M. P. Goyache-Goñi, y J. M. Ferrari-Piquero

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

### Resumen

**Objetivo:** Describir los resultados obtenidos con la utilización conjunta de dos inhibidores del receptor HER2 (lapatinib y trastuzumab) en el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER 2 positivo.

**Método:** Estudio observacional retrospectivo. Se seleccionaron pacientes en tratamiento con trastuzumab y lapatinib entre enero de 2010 y mayo de 2012. Se recogieron datos demográficos y clínicos.

**Resultados:** Se incluyeron 23 pacientes con cáncer de mama metastásico (edad media de 59,3 ± 13,3 años). Todos ellos habían recibido una media de 5 líneas de tratamiento previo con al menos una línea de tratamiento con trastuzumab. La mediana de supervivencia libre de progresión con lapatinib + trastuzumab combinado con o sin otra quimioterapia asociada fue de 7 meses (IC 95%: 2,78-11,21) y de 3 meses para las pacientes que sólo recibieron lapatinib y trastuzumab. Siete pacientes tuvieron efectos adversos y en cuatro pacientes se suspendió el tratamiento por toxicidad.

**Conclusiones:** El tratamiento con dos inhibidores del receptor HER2 en nuestras pacientes ha resultado en una supervivencia libre de progresión similar a la de los ensayos clínicos publicados cuando las pacientes recibieron lapatinib + trastuzumab y no se combinó con otra terapia antineoplásica, con buena tolerancia al tratamiento.

### PALABRAS CLAVE

Lapatinib; Trastuzumab; Cáncer de mama metastásico; Receptor HER2

### Lapatinib plus transtuzumab for HER-2 positive metastatic breast cancer: Experience of use

#### Abstract

**Objective:** To describe the outcomes produced by concomitant use of HER2-receptor inhibitors Lapatinib and Trastuzumab for the treatment of HER 2-positive metastatic breast cancer.

**Method:** Retrospective observational study. Patients treated with Trastuzumab and Lapatinib between January of 2010 and May of 2012 were selected. Demographical and clinical data were gathered.

**Results:** 23 patients with metastatic breast cancer (mean age 59.3 ± 13.3 years) were included. All of them had received an average of 5 treatment lines with at least one of them including Trastuzumab. The median progression-free survival rate with combined Lapatinib + Trastuzumab, with or without associated chemotherapy was 7 months (95% CI: 2.78-11.21) and 3 months for the patients only receiving Lapatinib and Trastuzumab. Seven patients experienced adverse events and in four patients the treatment was stopped due to toxicity.

**Conclusions:** The treatment with HER2-receptor inhibitors in our patients resulted in progression-free survival rates similar to those published in clinical trials with patients receiving Lapatinib + Trastuzumab not combined with any other anti-cancer therapy, with good treatment tolerability.

### KEYWORDS

Lapatinib; Trastuzumab; Metastatic breast cancer; HER2 receptor

Farm Hosp. 2014;38(2):130-134

Farm Hosp. 2014;38(2):130-134

Este trabajo se presentó parcialmente en forma de póster en el 41 Simposio de la Sociedad Europea de Farmacia Clínica (ESCP). Celebrado del 29 al 31 de octubre de 2012 en Barcelona.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carmengarcia.m@hotmail.com (Carmen García Muñoz).

## Introducción

El receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2) es un potente mediador del crecimiento y la proliferación celular. La amplificación del gen del HER2 (ErbB2) y la correspondiente sobreexpresión del receptor HER2, ocurre en aproximadamente el 20%-25% de los tumores de mama y está asociado con un peor pronóstico<sup>1</sup>.

En general, el tratamiento dirigido al receptor HER2 con el anticuerpo monoclonal humanizado trastuzumab, ha demostrado aumentar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global (SG) en las fases tempranas de la enfermedad, así como la supervivencia libre de progresión (SLP) y la SG de las pacientes con cáncer de mama metastásico<sup>2</sup>. Sin embargo, la mayoría de tumores de mama no responden a la monoterapia con trastuzumab<sup>3</sup>.

Trastuzumab se une con una alta afinidad y especificidad al subdominio IV, una región del dominio extracelular de HER2. Esta unión inhibe la vía de señalización de HER2 independiente del ligando y previene la división proteolítica de su dominio extracelular, mecanismo de activación de dicho receptor<sup>4</sup>.

Lapatinib es un inhibidor dual reversible del dominio intracelular tirosinkinasa de EGFR y HER2 e induce la detención del crecimiento y la apoptosis de las líneas celulares dependientes de EGFR y HER2. Una ventaja de lapatinib frente a los anticuerpos monoclonales como trastuzumab, dirigidos contra el dominio extracelular de HER2, es la inhibición de la fosforilación de la forma truncada de HER2 que carece de dominio extracelular pero mantiene la actividad tirosinkinasa, lo cual se ha postulado puede ser uno de los mecanismos de resistencia a trastuzumab.

Lapatinib está indicado para el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo y avanzado en combinación con capecitabina, mejorando la SLP en pacientes que han progresado a trastuzumab<sup>5</sup>.

El doble bloqueo del receptor HER2 con trastuzumab y lapatinib se ha estudiado dada la resistencia primaria y adquirida a ambos agentes por separado, sus mecanismos de acción no solapables y diferentes y su interacción sinérgica, bien caracterizada en modelos de cáncer de mama HER2 positivo.

En los estudios realizados en enfermedad avanzada esta asociación ha demostrado buenos resultados<sup>6</sup>. Además, en la actualidad, dados los buenos resultados obtenidos en tasa de respuestas completas patológicas<sup>2,7</sup>, se están desarrollando nuevos estudios en el ámbito de la neoadyuvancia.

El objetivo de este estudio es describir nuestra experiencia de utilización conjunta de dos inhibidores del receptor HER2 (lapatinib y trastuzumab) en el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER 2 positivo y los resultados obtenidos con dicha terapia.

## Método

Estudio observacional retrospectivo. Se localizaron los pacientes en tratamiento con trastuzumab en el pro-

grama de prescripción electrónica Oncofarm® y los tratados con lapatinib en el programa de dispensación a pacientes externos Farhos® entre enero de 2010 y mayo de 2012. Se cruzaron los datos obtenidos con ambos programas y se obtuvieron los pacientes que recibieron tratamiento conjunto con ambos fármacos. El seguimiento de las pacientes se realizó hasta abril de 2013. Se revisaron las historias clínicas y se recogieron datos demográficos (sexo, edad) y clínicos (diagnóstico, presencia y localización de metástasis, líneas de quimioterapia recibidas anteriormente, efectos adversos, duración de la terapia con lapatinib y trastuzumab, administración de otros agentes antineoplásicos y motivo de suspensión de esta doble terapia). Para el tratamiento estadístico de los datos se empleó el programa SPSS statistics® v.18. Se obtuvieron la media y la desviación estándar de las variables cuantitativas y la frecuencia (porcentaje) para las variables cualitativas y se calculó la mediana de SLP de las pacientes mediante análisis de supervivencia de Kaplan-Meier.

## Resultados

Se incluyó en el estudio un total de 23 pacientes, todas mujeres con diagnóstico de cáncer de mama en estadio IV (Tabla 1). La edad media fue de  $59,3 \pm 13,3$  años. Todas las pacientes presentaban metástasis (56,5% óseas, 52,2% pulmonares, 39,1% cerebrales y 39,1% hepáticas).

La media de las líneas de tratamiento recibidas anteriormente al tratamiento con lapatinib + trastuzumab fue de 5. Todos los tratamientos previos incluyeron alguna línea (media 2,8) con trastuzumab, excepto en una paciente.

En diez pacientes se utilizó lapatinib + trastuzumab sin asociar a otros fármacos y en trece pacientes se combinaron estos dos tratamientos con otros agentes antineoplásicos (capecitabina, vinorelbina, bevacizumab o terapia hormonal).

La mediana de SLP de todas las pacientes (independientemente de si recibieron otro antineoplásico asociado a lapatinib y trastuzumab) fue de 7 meses (IC 95%: 2,78-11,21) (Fig. 1).

Al comparar las curvas de supervivencia entre ambos grupos mediante la prueba de Log-Rank, pacientes en tratamiento con lapatinib y trastuzumab frente a pacientes con lapatinib, trastuzumab y otro agente antineoplásico (incluido el tratamiento hormonal), se obtiene que la mediana de SLP fue superior para el segundo grupo (3 meses frente a 12 meses), la diferencia, aunque clínicamente relevante, no fue estadísticamente significativa (HR = 2,61 95% IC 2,78-11,21 p = 0,106) (Fig. 2).

Cuatro pacientes fallecieron por progresión de la enfermedad. Tres pacientes continúan con el tratamiento tras finalizar el periodo de observación tras una media de 34,6 meses de tratamiento, en 11 pacientes se suspendió por progresión de la enfermedad y de un paciente no se encontraron registros.



**Tabla 1.** Datos demográficos y de tratamiento de los pacientes de estudio (N = 23)

Paciente n°	Edad (años)	Fechas de diagnóstico	Fecha inicio lapa + trastu	N° líneas anteriores con trastuzumab	Duración tratamiento lapa-trastu (meses)	Combinación con otra QT	Efectos adversos
1	77	Ago-97	Jun-11	1	18	Sí	Diarrea, onicolisis, cefalea, EPPG1
2	88	Ene-10	Feb-11	1	17	Sí	
3	89	Ene-06	Sep-10	3	2	Sí	Diarrea grado 2
4	49	Dic-10	Jul-11	1	23	Sí	Diarrea ocasional
5	60	Dic-04	Ene-10	2	3	No	Diarrea y vómitos
6	52	Oct-92	Ene-10	5	5	No	
7	47	Oct-10	Feb-11	4	3	No	Toxicidad hepática
8	46	May-08	Jul-11	3	2	No	
9	55	May-99	Ene-10	5	1	Sí	
10	65	Oct-98	Ene-10	1	5	Sí	
11	66	Nov-00	Ene-11	4	12	Sí	Diarrea
12	60	Oct-05	Jun-11	1	23	No	
13	40	Feb-07	Ene-10	2	12	Sí	
14	54	Ene-02	Jul-10	3	2	No	
15	74	May-73	Ene-11	2	1	No	
16	50	May-01	Mar-10	6	2	No	
17	37	Sep-10	Oct-10	2	7	No	
18	53	Abr-98	Jul-11	2	25	Sí	
19	63	Abr-04	Mar-12	0	8	Sí	
20	58	Jun-94	May-11	4	4	Sí	Diarrea g1-2
21	56	Dic-98	May-09	5	56	No	
22	62	Feb-06	Ene-11	7	2	Sí	
23	64	Oct-04	Ene-10	2	7	Sí	

Quimioterapia	Taxano + Trastu	Capecitabina + Tastu	Tto. hormonal + trastu	Vinorelbina + Trastu	Trastu	Taxanos	Antraciclina (AC, FEC, AT)
1ª línea N = 23	4	1	3	3	3	1	5
2ª línea N = 18	4	1	6	1	3	1	0
3ª línea N = 15	3	0	4	3	2	1	0
4ª línea N = 9	1	3	1	1	0	1	0

En cuanto a seguridad, sólo en siete pacientes se registraron efectos adversos debidos al tratamiento, siendo los principales diarrea grado 2 y vómitos (n = 6) y menos frecuentes la hepatotoxicidad y las lesiones cutáneas (n = 1). De estos siete pacientes con efectos adversos, cinco estaban recibiendo otro antineoplásico asociado a lapatinib y trastuzumab.

En cuatro casos se suspendió el tratamiento por efectos adversos: tres pacientes por toxicidad digestiva, con diarrea grado 2 y emesis, tras una media de 7 meses de tratamiento, y una paciente por eritrodismesia palmo-plantar (EPP), tras 18 meses de tratamiento.

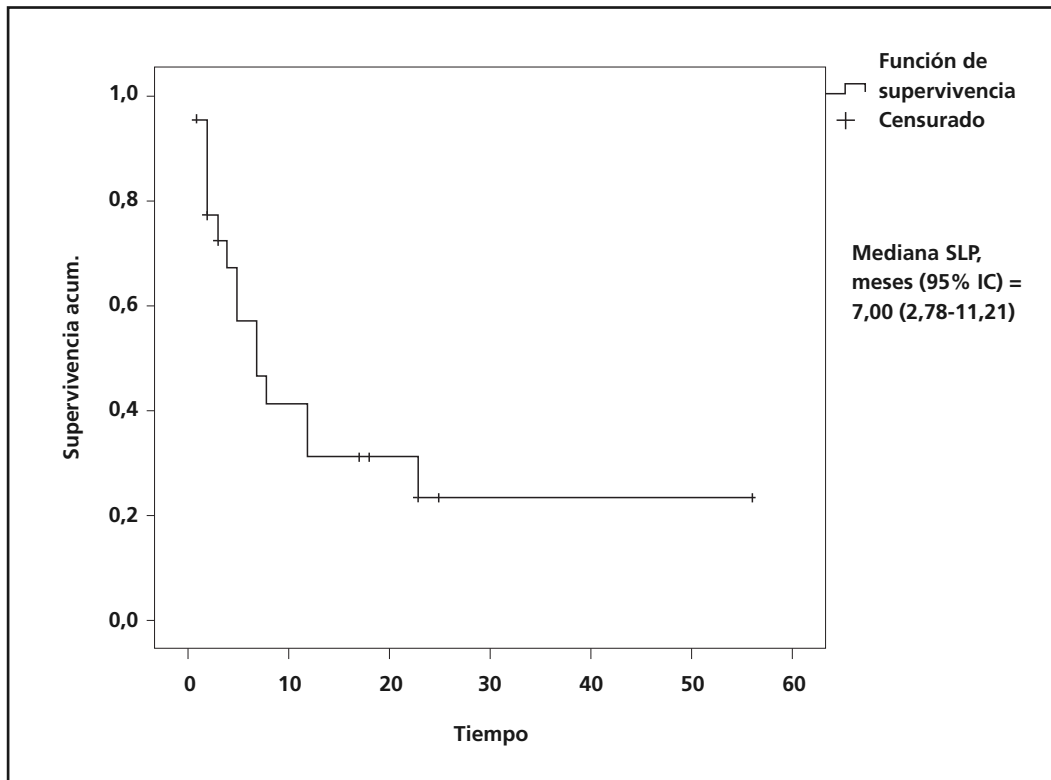
## Discusión

El primer estudio sobre el tratamiento combinado con lapatinib y trastuzumab en pacientes con HER2 positivo fue el de Blackwell et al. (2010)<sup>6</sup>. Se trata de un estudio en el que se aleatorizó a las pacientes a recibir lapatinib solo o en combinación con trastuzumab. Las pacientes,

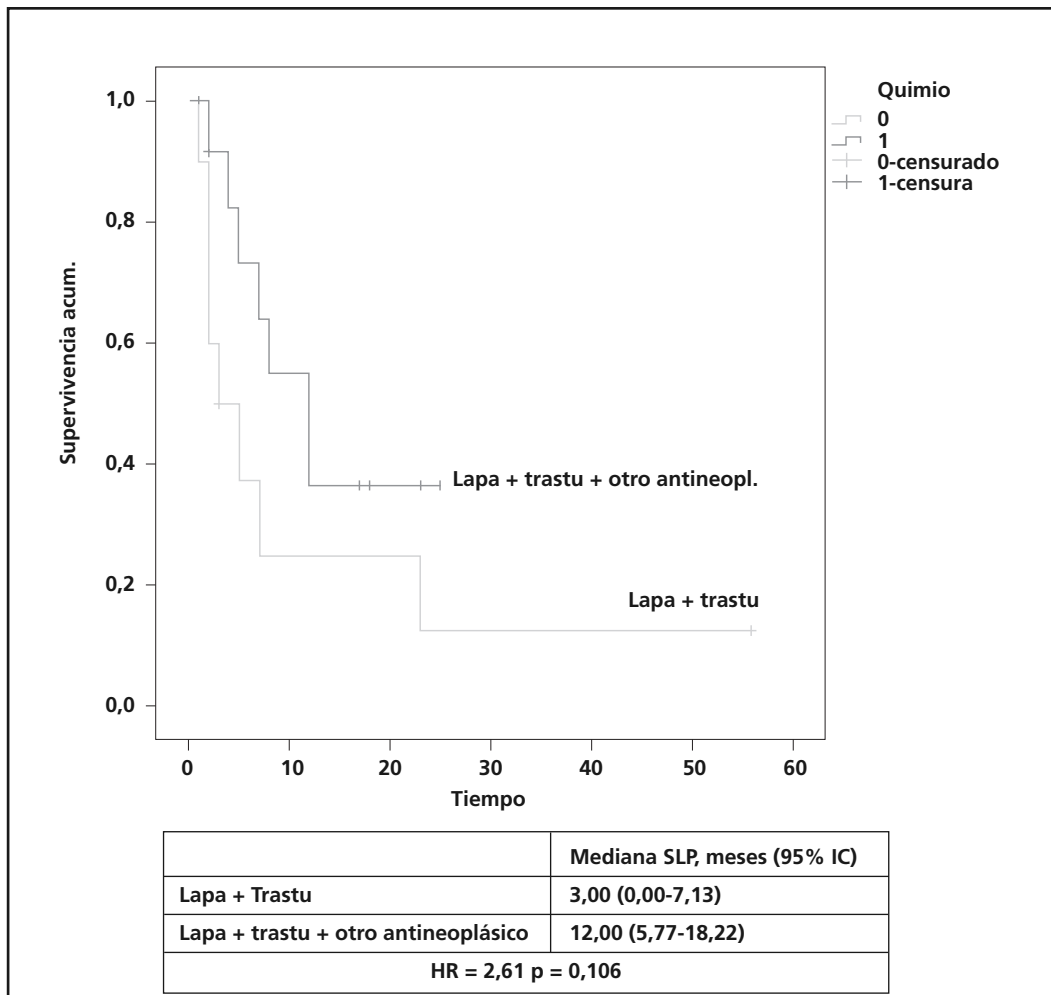
todas con cáncer de mama metastático, habían fracasado a líneas anteriores que contenían trastuzumab. La combinación de ambos fármacos mejoró la SLP de forma estadísticamente significativa (8 semanas para lapatinib y 12 semanas para la combinación). En nuestro estudio, la SLP de las pacientes tratadas sólo con lapatinib y trastuzumab sin combinar con otros antineoplásicos fue similar a la del estudio de Blackwell (3 meses).

No es así si la comparamos con la SLP de las pacientes tratadas con otros antineoplásicos además de lapatinib y trastuzumab, que fue de 12 meses. Esta gran diferencia observada entre estas pacientes y las del estudio de Blackwell podría explicarse por la adición de otro agente antineoplásico al tratamiento con lapatinib y trastuzumab (las pacientes del estudio de Blackwell solo recibieron lapatinib o la combinación de lapatinib y trastuzumab, no otros tratamientos adicionales).

Blackwell et al.<sup>8</sup> llevaron a cabo una segunda parte del estudio donde obtuvieron datos de supervivencia global (SG), con una mejora del 10% en la SG a los 6 meses y



**Figura 1.** Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para el total de la población.



**Figura 2.** Comparación curva de supervivencia de pacientes que recibieron lapatinib + trastuzumab y pacientes que recibieron lapatinib + trastuzumab + otro agente antineoplásico mediante prueba de Log-rank.

del 15% a los 12 meses en el brazo de terapia combinada comparada con la monoterapia con lapatinib. La media de supervivencia global fue de 14 meses en el brazo combinación y 9,5 meses para lapatinib solo.

Por otro lado, en estudios como el de Wu et al.<sup>9</sup>, se demuestra que la adición de lapatinib al régimen con trastuzumab prolonga la supervivencia libre de enfermedad mientras mejora o mantiene la calidad de vida a corto plazo, sugiriendo un beneficio clínico importante para los pacientes.

Respecto a los efectos adversos observados en nuestras pacientes, el más frecuente ha sido las molestias gastrointestinales, dato que coincide con Blackwell, con un 60% y 28% de las pacientes que sufrieron de diarrea y náuseas respectivamente en el brazo de tratamiento combinado. Estos efectos adversos fueron generalmente bien tolerados en las pacientes de nuestro estudio, excepto en cuatro pacientes (17%) que tuvieron que suspender el tratamiento, aunque debido también a su mal estado general previo al inicio del tratamiento combinado. Si comparamos con el estudio de Blackwell<sup>6</sup>, el 11% de las pacientes del grupo lapatinib y trastuzumab tuvieron que suspender el tratamiento debido a efectos adversos derivados del tratamiento.

Si comparamos los efectos adversos descritos en la ficha técnica de los fármacos con los observados en nuestras pacientes durante el estudio, vemos que coinciden. Así, la ficha técnica de lapatinib indica que las reacciones adversas más frecuentes con lapatinib son los acontecimientos gastrointestinales (diarrea, náuseas y vómitos) y erupción (observado en un 25% de las pacientes). En datos procedentes de un estudio pivotal donde 149 pacientes se sometieron a la combinación lapatinib + trastuzumab, no se notificaron reacciones adversas adicionales asociadas al uso de ambos fármacos en combinación<sup>5</sup>.

Se observó también que dentro de las pacientes que sufrieron efectos adversos en nuestro estudio, la mayoría de ellas recibieron otra quimioterapia asociada a lapatinib y trastuzumab (5 de 7 pacientes), el hecho de tratarse con mayor cantidad de agentes antineoplásicos podría explicar que sufran más efectos adversos.

Una limitación de este estudio sería el escaso número de pacientes y su carácter retrospectivo, que impide obtener otra información, como la medición de la calidad de vida durante el tratamiento combinado, como se refleja en estudios como el de Wu et al.<sup>9</sup>. Los regímenes de tratamiento valorados en este estudio son muy hete-

rogéneos. Asimismo, el escaso tiempo de observación no permite obtener datos de supervivencia global.

Como conclusión, podemos decir que el tratamiento con dos inhibidores del receptor HER2 en nuestro estudio resultó en una SLP similar a la obtenida en los ensayos clínicos para las pacientes que recibieron trastuzumab y lapatinib sin asociar a otros agentes antineoplásicos. El perfil de efectos adversos observado no difiere al publicado ni al descrito en ficha técnica, pudiendo afirmarse que es una opción generalmente bien tolerada en pacientes con cáncer de mama metastático HER2 positivo que han progresado tras múltiples líneas de tratamiento.

## Bibliografía

1. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Eng J Med.* 2001;344:783-92.
2. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, De Azambua E, Aura C, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER-2 positive early breast cancer (NeoALTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2012;379:633-40.
3. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER-2 overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20:719-26.
4. Roche Pharma. Ficha técnica Herceptin® (trastuzumab). Última actualización 28 de agosto de 2012. Consultado el 22 de abril de 2013. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000278/WC500074922.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf)
5. Glaxo Group Limited. Ficha técnica Tyverb® (lapatinib). Última actualización 12 de junio de 2012. Consultado el 22 de abril de 2013. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000795/WC500044957.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000795/WC500044957.pdf)
6. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB-2 positive, Trastuzumab-refractory Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:1124-30.
7. Guarneri V, Frassoldati A, Bottini A, Cagossi K, Bisagni G, Sarti S, et al. Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: results of the randomized phase II CHER-LOB Study. *J Clin Oncol.* 2012;30:1989-95.
8. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Aktan G, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor-2 positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 study. *J Clin Oncol.* 2012;30:2585-92.
9. Wu Y, Amonkar M, Sherrill B, O'Shaughnessy J, Ellis C, Baselga J, et al. Impact of lapatinib plus trastuzumab versus single-agent lapatinib on quality of life of patients with trastuzumab-refractory HER2+ metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2011;22:2582-90.



## REVISIÓN

# Establecimiento de un protocolo para el uso de la heparina en pacientes con características especiales

N. Manresa Ramón<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> D. Nájera Pérez<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> Ángeles Page del Pozo<sup>2</sup>,  
I. Sánchez Martínez<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> del M. Sánchez Catalicio<sup>1</sup> y V. Roldán Schilling<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Farmacia. <sup>2</sup> Medicina Interna. <sup>3</sup> Oncohematología. Hospital Morales Meseguer. Murcia. España.

### Resumen

Las HBPMs (heparina de bajo peso molecular) tienen numerosas ventajas sobre la heparina no fraccionada (HNF) como seguridad, eficacia, biodisponibilidad, menor monitorización y una respuesta anticoagulante persistente. Pero, existe cierta preocupación en su manejo para determinados pacientes que requieren un control especial como en insuficiencia renal, mayores de 75 años, obesidad y embarazo. El objetivo de este estudio fue la realización de un protocolo consensuado entre los Servicios de Farmacia, Hematología y Medicina Interna, para el seguimiento y monitorización de HBPM en pacientes que requieren un especial control. Para ello, llevamos a cabo una revisión bibliográfica de las distintas heparinas en las situaciones comentadas. Basándonos en la evidencia disponible y en el consenso entre los miembros del grupo de trabajo, elaboramos el protocolo, recomendando unas dosis para profilaxis, tratamiento y monitorización, mediante la determinación del factor anti-Xa. Además, recogemos unas orientaciones sobre los valores terapéuticos del anti-Xa y unas pautas posológicas para la obtención de un anti-Xa en rango. La heparina seleccionada fue la enoxaparina, por su evidencia y disponibilidad en nuestro centro.

### PALABRAS CLAVE

Heparinas; Heparinas de bajo peso molecular; Insuficiencia renal; Embarazo; Obesidad; Ancianos; Enoxaparina; Bemiparina; Dalteparina; Tinzaparina; Fraxiparina

### Set up of a protocol for heparin use in special patients

### Abstract

Low-molecular weight (LMW) heparins bring a series of advantages as compared to non-fractionated heparin (NFH), such as safety, efficacy, bioavailability, fewer monitoring, and persistent anti-coagulant response. There exist, however, a concern about their use in particular patients that may require a special control, such as those with renal failure, age over 75 years, obesity, and pregnancy. The aim of this study was the set up between the department of Pharmacy, Hematology, and Internal Medicine of a consensus protocol for the follow-up and monitoring of LMWH in patients requiring a special control. For this purpose, we carried out a bibliographical review of the different heparins used under the above mentioned conditions. Based on the evidence available and the consensus among the members of the working group, we established a protocol that contained recommendations on prophylaxis, management and monitoring by means of the determination of anti-Xa factor. Besides, we included some clues on the therapeutic figures of anti-Xa and administration schedules for obtaining anti-Xa values within the range. Enoxaparin was the selected heparin given the evidence and its availability at our center.

### KEYWORDS

Heparins; Low molecular weight heparins; Renal failure; Pregnancy; Obesity; Elderly; Enoxaparin; Bemiparin; Dalteparin; Tinzaparin; Fraxiparin

Farm Hosp. 2014;38(2):135-144

Farm Hosp. 2014;38(2):135-144

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: noemi-mr@hotmail.com (Noemí Manresa Ramón).

## Introducción y objetivos

La dosificación de la heparina de bajo peso molecular (HBPM) y la heparina no fraccionada (HNF) no precisa de ajuste posológico en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, existen ciertas poblaciones susceptibles de desarrollar efectos adversos cuando son tratados con estos tipos de fármacos en las que dicho ajuste sí parece necesario: pacientes con insuficiencia renal (IR), personas de edad avanzada, obesos y embarazadas.

Las heparinas son consideradas medicamentos de alto riesgo por el Instituto Seguro para el Uso del Medicamento (ISMP). Los «medicamentos de alto riesgo» son aquellos que cuando no se utilizan correctamente presentan una gran probabilidad de causar daños graves o incluso mortales a los pacientes. Por ello, es conveniente establecer procedimientos explícitos para mejorar la seguridad de su utilización. Así, estandarizar la dosificación y seguimiento de los tratamientos mediante protocolos que consideren el peso del paciente y la función renal, serían entre otras, medidas apropiadas para asegurar un uso correcto de las heparinas. Por tanto, es importante que todos los hospitales establezcan un protocolo de tratamiento que contemple cómo han de utilizarse estos fármacos y que sea aplicable a cualquier tipo de paciente<sup>1</sup>.

Este artículo plantea una revisión de la utilización de la HBPM y HNF en los pacientes con características especiales y la de elaborar un protocolo consensuado de tratamiento por los Servicios de Hematología, Medicina Interna y de Farmacia, que incluya tanto las pautas de dosificación y como la monitorización que ha de realizarse para asegurar la seguridad y efectividad del fármaco en estas subpoblaciones.

## Métodos

Se ha revisado la evidencia disponible mediante una consulta a la base de datos Micromedex®, y Pubmed®. Se han seleccionado en primer lugar los metaanálisis y, ensayos clínicos, seguidos de estudios de series de casos, de los últimos 10 años (2003-2013) y se han revisado las recomendaciones actualizadas de la AEMPS para el tratamiento con estos fármacos. Las palabras claves para realizar la búsqueda han sido: enoxaparina, dalteparina, fraxiparina, tinzaparina, bemiparina, heparina, IR, embarazo, obesidad, mayores 75 años.

Se creó un grupo de trabajo formado por un miembro de cada servicio implicado (Servicio de Farmacia, Servicio de Hematología y Servicio de Hematología) que revisó los artículos de mayor evidencia para seleccionar las recomendaciones a incluir en el protocolo: IR (Lim<sup>3</sup>, Douketis<sup>5</sup>, Thorevska<sup>27</sup>), pacientes mayores de 75 años (Mahe<sup>8</sup>, Tincani<sup>9</sup>), obesos (Kucher<sup>37</sup>, Scholten<sup>39</sup>, RIETE<sup>44</sup>). A la hora de establecer el protocolo definitivo también influyeron factores como el coste, la disponibilidad del fármaco en

el mercado y la familiaridad de empleo. Una vez elaborado, el protocolo se presentó a la Comisión de Farmacia y Terapéutica y a la Comisión de Trombosis y Anticoagulación, para su aprobación final.

## Resultados y discusión

### Uso de heparinas en pacientes con IR

La principal vía de eliminación de HBPM es la renal. Así, enoxaparina en pacientes con IR tiene una vida media de eliminación de aproximadamente de 5,12 horas comparada con las 2,94 horas en pacientes con buena funcionalidad renal. Por ello, los pacientes con IR grave tratados con HBPM necesitan una estricta vigilancia de los posibles efectos adversos<sup>2</sup>.

Para el ajuste posológico de la HBPM, es necesario calcular el aclaramiento de creatinina (CICr) de acuerdo con las fichas técnicas de los medicamentos. El valor del CICr < 30 ml/min se ha usado como el umbral por debajo del cuál se hace necesario una reducción de la dosis de HBPM. Por el contrario, la heparina no fraccionada (HNF) no requiere ajuste posológico en pacientes con IR<sup>3</sup>.

Sin embargo, muchos de los ensayos clínicos han excluido a los pacientes con CICr < 30 ml/min<sup>2-5</sup> y por este, motivo, hay datos limitados sobre cuál es la dosis a utilizar de HBPM en estos pacientes.

### Dosis profilácticas de heparinas en paciente con IR

El riesgo de hemorragia asociado a la utilización de dosis profilácticas de HBPM en IR grave (CICr < 30 ml/min) parece ser bajo. Sin embargo, es importante señalar que dicha hipótesis no ha sido probada en grandes estudios aleatorizados<sup>5</sup>.

En el caso de pacientes con una función renal moderada o alta, los estudios farmacodinámicos no muestran una sólida evidencia de que la HBPM se acumule<sup>4-10</sup>, por lo que en pacientes con CICr 30-90 ml/min no es necesario un ajuste de la dosis de HBPM cuando se utiliza para profilaxis.

Por el contrario, en el caso de pacientes con CICr < 30 ml/min tratados con enoxaparina a dosis profilácticas, se ha observado que el factor anti-Xa, se incrementó un 65%<sup>4</sup>. En cuanto a la asociación de este incremento con el riesgo de hemorragias, un estudio que evaluó el efecto de dosis profilácticas de dalteparina en pacientes con CICr < 30 ml/min, mostró unas tasas de hemorragias mayores de 7,2% y menores de 17,4%<sup>5</sup> (en pacientes sin IR son aproximadamente 2,2%)<sup>6</sup>. Si bien estas tasas de hemorragias parecen elevadas, es preciso señalar que no se observó una relación entre los eventos de sangrado y el valor del factor anti-Xa: ninguno de los pacientes presentaba un nivel del factor anti-Xa mayor de 0,4 IU/ml, y no había pruebas de que dalteparina se hubiera acumu-

lado<sup>5</sup>. Ningún otro estudio con dalteparina<sup>9-11</sup> o tinzaparina<sup>8</sup> mostraron evidencia de acumulación; sin embargo, enoxaparina si hay hallazgos de acumulación<sup>12</sup>.

Por todo lo expuesto anteriormente, la AEMPS aconseja disminuir la dosis de enoxaparina a 20 mg/24 h en pacientes con  $\text{ClCr} < 30$  ml/min y para el resto de HBPM, aconseja una monitorización clínica cuidadosa y no proporciona ninguna recomendación de ajuste posológico.

En cuanto a la monitorización del efecto de la HBPM, la administración de cualquier HBPM por períodos superiores a los 10 días y en pacientes con un  $\text{ClCr} < 30$  ml/min, puede requerir la monitorización del factor anti-Xa para descartar riesgos de hemorragias, aunque la evidencia que avala dicha recomendación resulta limitada<sup>13</sup>.

En la práctica clínica, no se utilizan dosis profilácticas de HNF en IR por lo que es importante una adecuada dosificación con HBPM.

En la tabla 1 se resumen las características más importantes de los artículos mencionados.

### Terapia anticoagulante con heparinas en pacientes con IR

La mayoría de los estudios revisados demuestran que los pacientes con IR tienen prolongada la vida media de HBPM, hecho que provoca una elevación de los niveles del factor anti-Xa y un mayor riesgo de sangrado. Sin embargo, hay disponible otros estudios que muestran el efecto contrario, es decir, concentraciones subterapéuticas del factor anti-Xa. Por tanto, en cualquier caso, es conveniente la monitorización del factor anti-Xa en estos pacientes. En la tabla 2 se resumen los artículos más representativos:

La farmacodinamia de la enoxaparina se ve afectada por la situación renal, y la determinación del  $\text{ClCr}$  es un aspecto esencial para una correcta dosificación<sup>14,15</sup>.

Lachish y cols.<sup>16</sup> demostraron que la reducción de la dosis de enoxaparina a 1 mg/kg/24 h se asocia con unos picos del factor anti-Xa que se encuentran dentro del rango terapéutico (0,5-1,0 UI/ml) en una gran proporción de pacientes (74%). Por el contrario, en el estudio de Yildirim y cols.<sup>17</sup> más de la mitad de los pacientes presentaron un valor del factor anti-Xa fuera del rango óptimo (48,4% subterapéutico y 10,1% supratrapéutico) cuando se utilizó una dosis de enoxaparina de 1 mg/kg/12 h.

En el meta-análisis de Lim<sup>3</sup>, el registro RIETE<sup>18</sup> y en el GRACE<sup>19</sup> se obtuvieron los siguientes porcentajes de sangrados mayores en pacientes con  $\text{ClCr} < 30$  ml/min respecto al grupo control, 5,0% frente a 2,4% ( $p = 0,013$ ), 7,3% frente a 2,1% ( $p < 0,001$ ), y 8,1% frente a 2,3% ( $p < 0,0001$ ), respectivamente. Además, en IR moderada se registraron una tasa de hemorragias de aproximadamente un 20% debido a la utilización de enoxaparina sin realizar ningún ajuste terapéutico<sup>20,21</sup>.

Respecto a la dosificación de otras HBPM en pacientes con IR, en el estudio de Shprecher y cols.<sup>22</sup>, dalteparina no presentó diferencias significativas en el pico del factor anti-Xa, en 11 pacientes con un  $\text{ClCr} < 40$  ml/min y 11 sujetos control con un  $\text{ClCr} > 80$  ml/min. La comparación de dalteparina (39 unidades/kg) con enoxaparina (0,7 mg/kg) en pacientes con enfermedad renal terminal no encontraron pruebas del fármaco acumulado después de 1 a 4 semanas de tratamiento. La actividad del factor anti-Xa con dalteparina disminuyó más rápidamente que con enoxaparina, lo que sugiere una mayor dependencia de la enoxaparina sobre la función renal<sup>23</sup>. Scotté y cols.<sup>24</sup> recomiendan en pacientes con IR y cáncer, monitorizar el factor anti-Xa en caso de utilizar enoxaparina o dalteparina.

Respecto a la utilización de tinzaparina en pacientes con  $\text{ClCr} < 30$  ml/min, su aclaramiento disminuyó aproximadamente un 24%<sup>25</sup>. En contraste, otros estudios con tinzaparina no demostraron una correlación entre activi-

**Tabla 1.** Estudios en la profilaxis de pacientes con insuficiencia renal

Estudios	n/N	HBPM	Dosis	Anti-Xa	CrCl = 80-50	CrCl = 50-30	CrCl < 30 ml/min
Sanderink <sup>4</sup>	36/48	Enoxaparina	40 mg/24 h 4 dosis	IR frente a voluntarios sanos	20% mayor n = 12	21% mayor n = 12	65% mayor n = 12
Douketis <sup>5</sup>	156	Dalteparina	5000 UI/24 h, 30 días	Anti-Xa > 0,4 IU/ml			0 n = 120
Estudios	n/N	HBPM	Dosis	Clínica	CrCl = 80-50	CrCl = 50-30	CrCl < 30 ml/min
Douketis <sup>5</sup>	156	Dalteparina	5000 UI/24 h 30 días	TVP  Hemorragia			5,1 (2,5-10,2) n = 156 7,2 (4,0-12,8) n = 156

CrCl: aclaramiento renal de creatinina (ml/min); TVP: trombosis venosa profunda; IR: insuficiencia renal; n/N: número de insuficiencia renal/número de población estudiada; HBPM: heparina de bajo peso molecular.

**Tabla 2.** Estudios en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal

Estudios	n/N	HBMP	Dosis	Anti-Xa	CrCl >80	CrCl = 80-50	CrCl = 50-30	CrCl <30
Becker <sup>14</sup>	445	Enoxaparina	Inicial 30 mg iv bolo, 1 o 1,25 mg/kg/12 h	Máximo	1,25 ± 0,37 (n = 273)	1,41 ± 0,44 (n = 149)		1,58 ± 0,58 (n = 11)
				Mínimo	0,58 ± 0,35	0,71 ± 0,42	0,83 ± 49	
Yildirim <sup>17</sup>		Enoxaparina	1 mg/kg/12 h	Media (mínimo-máximo)		0,35 (0,04-0,77) n = 12	0,37 (0,14-0,85) n = 17	0,47 (0,03-1,10) n = 14
Barret <sup>25</sup>	131/187	Tinzaparina	175 UI/kg/24 h	Aclaramiento de tinzaparina				24% disminuye
Bazinet <sup>15</sup>	233	Enoxaparina	1,5 mg/kg/24 h	Media	1,10 (n = 38)		1,21 (n = 27)	1,18 (n = 14)
			1 mg/kg/12 h		1,06 (n = 68)	1,25 (n = 27)	1,27 (n = 22)	
Estudios	n/N	HBMP	Dosis	Clínica	CrCl >80	CrCl = 80-50	CrCl = 50-30	CrCl <30
Thorevska <sup>27</sup>	620	Enoxaparina	1 mg/kg/12 h iv, ajustada	Hemorragias		12,4%	22,5%	36,6%
		HNF				16,9%	41,8%	30,7%
Fox <sup>28</sup>		Enoxaparina	30 mg en bolo,	Muerte/Hemorragia	5,1%/1,2%	9,6%/2,3%	19,4%/3,5%	33%/5,7%
		HNF	1mg/kg/12 h	Muerte/Hemorragia	7,3%/ 0,8%	12,1%/1,6%	19,4%/1,9%	37,7%/2,8%

CrCl: aclaramiento renal de creatinina (ml/min); IR: insuficiencia renal; n/N: número de insuficiencia renal/ número de población estudiada; HNF: heparina no fraccionada; HBPM: heparina de bajo peso molecular.

dad del factor anti-Xa y la depuración de creatinina<sup>26</sup>. Actualmente, no hay recomendaciones para el ajuste de tinzaparina en pacientes con  $\text{ClCr} < 30$  ml/min y se recomienda precaución.

En relación a la HNF, la eficacia de dicho fármaco ha sido comparada con enoxaparina<sup>2,27,28</sup> y en los estudios se suele observar una similar tasa de sangrado en pacientes con IR tratados con enoxaparina frente a HNF.

Por último, la recomendación que realiza el American College of Chest Physicians (ACCP)<sup>29</sup> en su última guía sobre el empleo de heparina en pacientes con IR es utilizar HNF en pacientes con IR grave y en caso de preferir la HBPM se debe reducir la dosis un 50%.

### Pacientes con edad avanzada

La función renal se deteriora con la edad requiriendo un ajuste de terapia. La masa muscular disminuye con la edad a un ritmo aproximadamente igual al de la disminución de la tasa de filtrado glomerular, el descenso de esta no se traduce en una elevación simultánea de la creatinina sérica. En consecuencia, las concentraciones de creatinina no reflejan con exactitud el  $\text{ClCr}$  en el paciente de edad avanzada. Por tanto, el uso de HBPM en este subgrupo de población requiere una mayor monitorización.

En pacientes con edad avanzada hay que considerar además otros cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que pueden afectar a la biodisponibilidad del fármaco, como se demuestra en el estudio de Yusen y

cols.<sup>30</sup> sobre tromboprolifaxis con enoxaparina, en el que se concluyó que el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) se incrementa con la edad, aunque no así el riesgo de sangrado.

### Dosis profilácticas de heparinas en paciente con edad avanzada

No se dispone de grandes estudios aleatorizados que incluyan pacientes mayores de 65 años pero sí pequeños estudios prospectivos que han evaluado la efectividad de dosis profilácticas de HBPM en pacientes de edad avanzada con IR asociada a la edad mediante la determinación del factor anti-Xa.

Mahe y cols.<sup>8</sup> seleccionaron 189 pacientes mayores de 75 años tratados con enoxaparina para la profilaxis de TEV (el 50% de los enfermos presentaba IR), el 4% de los pacientes tenía un pico de actividad del factor anti-Xa mayor de 1,0 IU/mL (indicativo de acumulación del fármaco). Además, se observó que de todas las HBPM incluidas en el estudio, tinzaparina presentaba una menor acumulación.

Respecto a la efectividad de dalteparina en pacientes mayores de 65 años (población más joven que en el estudio previo) con  $\text{ClCr} < 30$  ml/min, no se observó una acumulación significativa después de 6 días de profilaxis, y tampoco una correlación entre el sangrado y los niveles del factor anti-Xa<sup>9</sup>.

En la tabla 3 se recopilan las principales características de ambos estudios.

**Tabla 3.** Estudios en la profilaxis de pacientes mayores de 75 años

Estudios	n/N	HBMP	Dosis	Anti-Xa	CrCl = 80-50	CrCl = 50-30	CrCl<30
Mahe <sup>8</sup>	28	Enoxaparina	40 mg/día, >8 días	Acumulación día 1-8 correlación con ClCr		1,22 (n = 28)	
	27	Tinzaparina	4500 UI/día, >8 días			1,05 (n = 27)	
Tincani <sup>9</sup>	115	Daltepapina	5000 UI/día o 2500 UI/día, >6 días	Media	0,030 ± 0,086 (n = 12)	0,33 ± 0,075 (n=75)	0,048 ± 0,084 (n = 24)

Estudios	n/N	HBMP	Dosis	Clínica	CrCl = 80-50	CrCl = 50-30	CrCl<30
Mahe <sup>8</sup>	28	Enoxaparina	40 mg/día, >8 días	TEV Hemorragias		No	1 n = 28
	27	Tinzaparina	4500 UI/día, >8 días	TEV Hemorragias		No	2 n = 27
Tincani <sup>9</sup>	115	Daltepapina	5000 UI/día o 2500 UI/día, >6 días	Hemorragias o TVE	No (115)		

CrCl: aclaramiento renal de creatinina (ml/min); n: número de pacientes mayores de 75 años; HBPM: heparina de bajo peso molecular; TEV: tromboembolismo venoso.

### Terapia anticoagulante con heparinas en pacientes con edad avanzada

En el estudio EXTRACT-TIMI 25<sup>31</sup>, la eficacia y la seguridad de enoxaparina y HNF fueron analizadas en 17.947 pacientes con IAMST (infarto de miocardio con elevación de segmento ST) menores de 75 años de edad y 2.532 pacientes mayores de 75 años. La conclusión de los autores fue que la reducción de la dosis de enoxaparina a 0,75 mg/kg/12 h en pacientes ancianos con IAMST puede mejorar las complicaciones hemorrágicas.

### Empleo de heparinas en pacientes obesos

La administración subcutánea de HBPM tiene una biodisponibilidad cercana al 100% pero el fármaco se concentra principalmente en el plasma y en los tejidos muy vascularizados sin acceder casi al tejido graso. La dosis apropiada de HBPM en pacientes obesos es una cuestión controvertida, sobre todo porque en ocasiones estos pacientes pueden estar infradosificados, por recibir una dosis inferior por kilo de peso. Por el contrario, se ha planteado si la dosificación basada en el peso corporal total (sin dosis máximas), dada la menor proporción de masa magra de los pacientes, puede conducir a un exceso de anticoagulación y, por tanto, un mayor riesgo de hemorragia<sup>32</sup>.

Se disponen de pocos datos en relación a la dosificación de heparinas en pacientes de peso corporal extremo debido a que los ensayos clínicos no suelen publicar esta

información o bien este subgrupo de población es directamente excluido.

### Dosis profilácticas de HBPM en pacientes obesos

Para la profilaxis de TEV, las dosis de enoxaparina, daltepapina, tinzaparina y bemiparina no suele variar en función del peso corporal. La mayoría de los estudios revisados sugieren que un aumento de la dosis podría ser apropiado en estos pacientes<sup>33-35</sup>.

Frederiksen y cols.<sup>36</sup> demostraron la existencia de una correlación inversa entre los niveles del factor anti-Xa en pacientes tratados con enoxaparina y el peso corporal, es decir, que cuanto mayor peso corporal los niveles de factor anti-Xa pueden no ser suficientes para una adecuada tromboprofilaxis.

Respecto al empleo de otras HBPM, un estudio retrospectivo en el que se utilizó daltepapina demostró una reducción no adecuada del TEV en el grupo de pacientes de mayor peso (IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>)<sup>37</sup>. En el caso de bemiparina, Serra y cols.<sup>33</sup> observaron que en 145 pacientes diagnosticados de obesidad mórbida (68% obesidad tipo III y un 32% obesidad tipo IV), sólo el 77% de las dosis fueron correctas para la profilaxis de TEV.

Existe un grupo de pacientes especial que es el de los enfermos con pesos corporales extremos sometidos a cirugía bariátrica. Dichos pacientes representan una población de mayor riesgo debido a dos factores: al excesivo peso y a la propia naturaleza de la cirugía. Así la embolia pulmonar puede ocurrir en 1%-2% de los pacientes sometidos a



cirugía bariátrica. También debido a su gran tamaño, los pacientes obesos mórbidos estén en alto riesgo de desarrollar TEV postoperatoriamente<sup>38</sup>. El estudio demostró que el empleo de dosis mayores de enoxaparina (30-40 mg cada 12 h) fue más eficaz en la reducción de TEV en pacientes sometidos a cirugía bariátrica con IMC entorno a 50 kg/m<sup>2</sup>, y sólo un paciente de cada grupo desarrolló complicaciones de sangrado<sup>39</sup>. En otro análisis de 668 pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica, una estrategia fue la administración precoz de la trombotrofaxis perioperatoria administrando 40 mg de enoxaparina cada 12-24 horas después de la operación, seguida por el uso prolongado de 30 mg/día durante 10 días, y se asoció con menores eventos tromboembólicos<sup>40</sup>. Borkgren-Onkonek y cols.<sup>34</sup> demostraron que el uso de un régimen de dosificación de enoxaparina estratificado según IMC (40 mg/12 h para el IMC <50 kg/m<sup>2</sup> o 60 mg/12 h para el IMC >50 kg/m<sup>2</sup> durante la hospitalización, y luego cada 24 h durante 10 días), en 223 pacientes con bypass gástrico, alcanzaron niveles del factor anti-Xa previstos.

Bickford y cols.<sup>41</sup> proponen una dosis de enoxaparina de 0,5mg/kg cada 12 horas, como profilaxis en pacientes obesos de trauma, encontrando que esta dosificación es adecuada y los niveles del factor anti-Xa, se mantuvieron en rango en la mayoría de los pacientes.

Los estudios indican que el uso de una profilaxis ligeramente superior de HBPM o mayor duración de la profilaxis en pacientes con obesidad mórbida puede estar justificada. En pacientes con IMC > 40 kg/m<sup>2</sup> se recomienda aumentar la profilaxis en un 30% en algunas indicaciones<sup>2</sup>.

### Terapia anticoagulante en pacientes obesos

Se ha demostrado que dosificar según el peso corporal real en individuos obesos logra unos niveles del factor anti-Xa similares a los controles no obesos<sup>42</sup>.

En una revisión retrospectiva del uso de dalteparina en 193 pacientes con peso superior a 90 kg, se evaluaron el sangrado y los episodios tromboembólicos. Únicamente dos pacientes tuvieron un evento de hemorragia mayor que ocurrió varias semanas después del diagnóstico, y es poco probable que fuera causada por dalteparina<sup>43</sup>.

En el registro RIETE<sup>44</sup> de pacientes con TEV agudo, más del 82% fueron tratados con HBPM. No se encontraron diferencias significativas entre obesos y no obesos en las tasas de recurrencia de TEV o hemorragia grave. Sin embargo, las dosis medias diarias de HBPM (por cada kg de peso corporal total) fueron sustancialmente menores en los que pesan más de 100 kg en comparación con aquellos que pesan 50-100 kg. Por tanto, se sugiere que los obesos no necesitan un ajuste posológico de HBPM distinto pero se tiende a infradosificar. Otro ejemplo es el estudio SYNERGY<sup>45</sup>, participaron 9.978 pacientes (32% eran obesos) y enoxaparina fue dosificada a 1 mg/kg/12 h, pero se observó una infradosificación en el 15% de estos pacientes. Sin embargo en pacientes obesos pediátricos,

Ashely y cols.<sup>32</sup> demostraron una tendencia a la supradosificación registrando unos niveles de factor anti-Xa superiores con un régimen de dosificación fue 1 mg/kg/12 h (peso real del paciente).

Podemos concluir que la mayoría de los autores proponen la dosificación en función del peso total hasta un peso máximo de 190 kg para enoxaparina, dalteparina, bemiparina y tinzaparina<sup>46</sup>. Además se aconseja realizar un seguimiento de los valores del factor anti-Xa cuando el peso es superior a 160 kg aunque otros autores proponen no utilizarlas cuando el peso es mayor de 150 kg o IMC>50 kg/m<sup>2</sup><sup>33</sup>.

En la tabla 4 recopilamos los datos de los estudios de la profilaxis y tratamiento en pacientes obesos.

### Embarazo

La mayoría de los datos con respecto al embarazo se han extrapolado de la población no embarazada, informes de casos y series de mujeres embarazadas, lo que resulta en una evidencia baja de los datos.

Las moléculas de polisacáridos negativamente cargadas no atraviesan la placenta y no hay informes de teratogenicidad fetal. La HNF no se excreta en la leche materna, aunque puede haber niveles detectables de HBPM. Las guías antitrombóticas informan que las HBPMs pueden ser continuadas en periodo de lactancia<sup>21</sup>.

Respecto a las distintas heparinas, tinzaparina tal como recoge su ficha técnica de la AEMPS, dispone de datos de monitorización de 55 gestaciones, y recomiendan monitorizar el factor anti-Xa, ya que se ha observado, una no estadísticamente significativa disminución de sus niveles a medida que avanza la gestación. En particular durante las primeras semanas de tratamiento y en las últimas etapas del embarazo.

### Dosis profiláctica de HBPM en el embarazo

Parece no crear una mayor pérdida de masa ósea en comparación con las pérdidas fisiológicas normales durante el embarazo. La HBPM parece tener un menor riesgo de osteoporosis en comparación a la HNF<sup>47</sup>.

Se utiliza la misma dosis fija que en la población no embarazada y la eficacia de las HBPM parece ser la misma. Para la prevención de TEV se recomienda enoxaparina 40 mg/día, y la terapia debería continuarse durante 6 semanas postparto en mujeres de alto riesgo<sup>48</sup>. Una revisión sistemática del uso de HBPM durante el embarazo, que incluía un total de 64 estudios y 2.777 embarazos, registraron una hemorragia significativa en el 1,98% de las embarazadas<sup>49</sup>.

### Terapia anticoagulante en el embarazo

En cuanto a las dosis de tratamiento, el único problema durante el embarazo es la incertidumbre sobre la dosificación con el aumento de peso materno. Los estudios peque-

**Tabla 4.** Estudios en la profilaxis de pacientes obesos

Estudios	n/N	HBMP	Dosis	Obesidad	Anti-Xa	No obesos	Obesos
Frederiksen <sup>36</sup>	NA/19	Enoxaparina	40 mg		Correlacion con peso corporal	Negativa	Negativa
Borkgren-Okonek <sup>34</sup>	223	Enoxaparina	40 mg/12 h	IMC <50 kg/m <sup>2</sup>			0,32 UI/ml
			60 mg/12 h	IMC >50 kg/m <sup>2</sup>			0,26 UI/ml
Estudios	n/N	HBMP	Dosis	Obesidad	Clínica	No obesos	Obesos
Kucher <sup>37</sup>	558/3706	Dalteparina	5000 UI/día	Hombres: IMC >30 kg/m <sup>2</sup>	TEV Hemorragia	2,8% 1,6%	2,8% 0%
	560/3706	Placebo		Mujeres: IMC >29 kg/m <sup>2</sup>	TEV Hemorragia	5,2% 0,3%	4,3% 0,7%
Scholten <sup>39</sup>	481	Enoxaparina	30 mg/12 h	IMC=50-51kg/m <sup>2</sup>	TEV		5,4%
			40 mg/12 h		Hemorragia		1,1%
					TEV Hemorragia		0,6% 0,3%
Estudios en el tratamiento de pacientes obesos							
Estudios	n/N	HBMP	Dosis	Obesidad	Anti-Xa	No obesos	Obesos
Bazinet <sup>42</sup>	81/233	Enoxaparina	1,5 mg/kg/24 h	IMC >30 kg/m <sup>2</sup>	Media	1,13	1,15
			1 mg/kg/12 h			1,12	1,17
Estudios	n/N	HBMP	Dosis	Obesidad	Clínica	No obesos	Obesos
Al Yaseen <sup>43</sup>		Dalteparina	200 UI/kg/día	>90 kg/m <sup>2</sup>	TEV		1,6%
			100 UI/kg/12h		Hemorragia		0,8%
					TEV Hemorragia		1,4% 1,4%
RIETE <sup>44</sup>	294/		Diferentes dosis	>100 kg	TEV	1,0%	0,7%
	8845				Hemorragia	1,3%	1,0%

CrCl: aclaramiento renal de creatinina (ml/min); n: número de obesos/número de población estudiada; HBPM: heparina de bajo peso molecular; TEV: tromboembolismo venoso; IMC: índice de masa corporal.

ños sugieren que el aumento de dosis de HBPM es necesario para mantener los niveles de factor anti-Xa en rango<sup>50</sup>. Mientras que otros expertos apuntan ajustes en la dosis, solo cuando se produzcan cambios excesivos de peso<sup>51</sup>.

Actualmente, se recomienda la pauta de tratamiento es 1 mg/kg/12 h y la terapia debe continuarse durante 6 semanas después del parto<sup>48</sup>.

### Monitorización de la terapia con HBPM

El factor anti-Xa mide el efecto anticoagulante de la HBPM, en lugar de la concentración de fármaco<sup>52</sup>. En la práctica clínica, los niveles del factor anti-Xa se han utilizado para guiar la terapia de las HBPMs, evaluar su eficacia y garantizar la seguridad de los pacientes. Su utilización no debe ser rutinaria sino en casos seleccionados.

El factor anti-Xa debe medirse 4 horas después de la dosis (tras 2 o más dosis), que se corresponde con el pico de concentración, para asegurar que la dosificación es correcta. El tiempo para alcanzar la concentración máxima

para dalteparina, tinzaparina o enoxaparina (administrado una vez o dos veces al día) es de entre 3 y 5 horas en individuos sanos, pero puede variar de 1 a 5 horas coincidiendo estrechamente con el pico de actividad antitrombótico<sup>53</sup>.

Existe una gran variabilidad de los valores del factor anti-Xa y no hay un consenso claro sobre su rango terapéutico en las distintas indicaciones.

Los siguientes estudios de cardiología relacionan la mortalidad con la baja actividad del factor anti-Xa. En 803 pacientes con SCASEST que fueron tratados con enoxaparina (1 mg/kg/12 h), aquellos con niveles del factor anti-Xa <0,5 IU/mL se triplicaban las probabilidades de morir durante los primeros 30 días comparado con aquellos cuyo pico del factor anti-Xa estaba en el rango (0,5-1,2 UI/ml)<sup>54</sup>. Montalescot y cols.<sup>55</sup> reforzaron la opinión de que el factor anti-Xa de al menos 0,5 UI/mL debe alcanzarse en pacientes con infarto agudo de miocardio.

Un caso especial lo constituye las embarazadas con prótesis valvulares cardíacas de alto riesgo, debe administrarse heparina a dosis elevadas con controles de labora-

**Tabla 5.** Normograma para dosificación en tratamiento de tromboembolismo venoso con enoxaparina

Nivel anti-Xa (UI/ml)	Cambio de dosis	Repetir determinaciones de factor anti-Xa
<0,35 0,35-0,49	Incrementar un 25% Incrementar un 10%	4 h siguiente dosis (tras 2 o más dosis) 4 h siguiente dosis (tras 2 o más dosis)
0,5-1,0	No	Mensualmente
1,1-1,5 1,6-2,0	Disminuir un 20% Disminuir un 30%	Antes de la siguiente dosis Antes de la siguiente dosis y 4h siguiente dosis (tras 2 o más dosis)
>2,0	Disminuir un 40%	Antes de la siguiente dosis y cada 12 horas hasta factor anti-Xa menor 0,5 UI/ml

Monagle et.al. Chest 2001;119 (suppl 1):344-70. Nutescu et al. American Society of Health-System Pharmacists 2007; p. 177-202.

**Tabla 6.**

Profilaxis con enoxaparina en pacientes con insuficiencia renal			
IR	Dosis recomendada	Recomendación	
CICr < 30 ml/min	20 mg/24 h	Si se utiliza más de 10 días, monitorizar anti-Xa	
Tratamiento con HBPM en pacientes con insuficiencia renal			
IR	HBPM	Dosis de inicio	Dosis de mantenimiento
Fallo renal: CICr < 15 ml/min	HNF (ajustar la dosis de acuerdo al peso y los niveles de TTPA)	Bolo 80 UI/kg. Puede aumentar a 120 UI/kg	Infusión intravenosa continua de 18 UI/kg/24 h. Posteriormente ajustar dosis según TTPA (1,5-2,5)
Grave: 15-30 ml/min	Enoxaparina	1 mg/kg/24 h	Monitorizar anti-Xa
	Enoxaparina (> 75 años con IAMST)	0,75 mg/kg/24 h	Monitorizar anti-Xa
Moderada o leve: CICr 30-80 ml/min	Enoxaparina	1 mg/kg/12 h	Si se utiliza más de 10 días, monitorizar anti-Xa
Tratamiento con enoxaparina en pacientes mayores de 75 años			
Dosis de inicio		Dosis de mantenimiento	
1 mg/kg/12 h		Monitorizar anti-Xa	
0,75 mg/kg/12 h (IAMST)		Monitorizar anti-Xa	
Profilaxis con enoxaparina en pacientes obesos			
Tipo de paciente		Dosis de inicio	
IMC > 40 kg/m <sup>2</sup>		60 mg/24 h	
IMC = 30-39 kg/m <sup>2</sup>		40 mg/24 h	
IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>		Si se utiliza más de 10 días, monitorizar anti Xa	
Tratamiento con enoxaparina en pacientes obesos			
Tipo de paciente	Dosis de inicio	Dosis de mantenimiento	
Obesos: IMC > 40 kg/m <sup>2</sup>	1 mg/kg/12 h (peso real)	Monitorizar anti-Xa	
Tratamiento con enoxaparina en embarazadas			
Dosis de inicio		Dosis de mantenimiento	
1 mg/kg/12 h		Monitorizar anti-Xa	

torio. Si se utilizan HBPM, deben administrarse a dosis terapéuticas ajustadas al peso dos veces al día para alcanzar valores de factor anti-Xa de 1 a 1,2 UI/ml<sup>29</sup>.

Como rangos terapéuticos del factor anti-Xa, podemos considerar los establecidos por Nutesco y col.<sup>2</sup> para enoxaparina, que están de acuerdo con los que recomiendan las Guías Americana en Terapia Antitrombótica<sup>29</sup>, y podemos resumir en los siguientes:

- Para la profilaxis en enfermedad tromboembólica, con enoxaparina se han sugerido valores de 0,2 a 0,4 UI/ml.
- En tratamiento de enfermedad tromboembólica, con enoxaparina cada 24 horas, el valor pico debe estar entre 1,0 y 2,0 UI/ml.
- En tratamiento de enfermedad tromboembólica, con enoxaparina cada 12 horas, el valor pico debe estar entre 0,5-0,6 y 1,0 UI/ml.
- En infarto agudo de miocardio, con enoxaparina cada 12 horas, el valor pico debe estar entre 0,5 y 1,5 UI/ml.

Una vez que los niveles del factor anti-Xa se obtienen, no hay un método de ajuste de dosis para lograr la concentración deseada del factor anti-Xa. Sugerimos la utilización del nomograma para el tratamiento con enoxaparina en la profilaxis de trombosis venosa (Tabla 5).

Podemos concluir que el protocolo establecido nos permite una monitorización consensuada en los Servicios implicados del hospital, y va a proporcionar una mayor seguridad para los grupos de pacientes en los que se dispone una menor evidencia clínica.

En la tabla 6, recogemos las recomendaciones del protocolo en función de las situaciones clínicas de los pacientes, en el que hemos tenido en cuenta las siguientes consideraciones:

- A la hora de seleccionar la HBPM, hemos considerado la evidencia disponible y la disponibilidad en nuestro centro.
- No se recomienda el análisis del nivel factor anti-Xa de manera rutinaria (GRADO 1A)
- Las Guías Americanas de Terapia Antitrombótica, sugieren que pacientes con TEV aguda e IR grave, el uso de HNF con preferencia a HBPM (GRADO 2C), pero en nuestro centro optamos por consenso con los servicios implicados seguir las indicaciones de la ficha técnica de la AEMPS y proponer el umbral de CICr<15 ml/min, para indicar el uso de HNF. La función renal se debe tener en cuenta, sobre todo en ancianos, pacientes con diabetes mellitus y pacientes con elevado riesgo de hemorragias (GRADO 1A).

## Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses.

## Bibliografía

1. Instituto para el Uso Seguro del Medicamento (ISMP España). <http://www.ismp-espana.org/estaticos/view/39>.
2. Nutescu EA, Spinler SA, Wittokowsy A, et al. Low-Molecular-Weight Heparins in Renal Impairment and Obesity: Available Evidence and Clinical Practice Recommendations Across Medical and Surgical Settings. *Ann Pharmacother*. 2009;43(6):1064-83.
3. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med*. 2006;144:673-84.
4. Sanderink GJ, Guimart CG, Ozoux ML, Jariwala NU, Shukla UA, Boutouyrie BX. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic dose of enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment. *Thromb Res*. 2002;105:225-31.
5. Douketis J, Cook D, Meade M, Guyatt G, Geerts W, Skrobik Y, Alibert M, Granton J, Hebert P, Pagliarello G, Marshall J, Fowler R, Freitag A, Rabbat C, Anderson D, Zytrark N, Heels-Ansdell D, Crowther M. Prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency with the low-molecular-weight heparin dalteparin: an assessment of safety and pharmacodynamics: the DIRECT study. *Arch Intern Med*. 2008;168:1805-12.
6. Jawed Fareed, Cafer Adiguzel, Indermohan Thethi. Differentiation of parenteral anticoagulants in the prevention and treatment of venous thromboembolism. *Thromb J*. 2011;9:5.
7. Mahé I, Gouin-Thibault I, Drouet L, et al. Elderly medical patients treated with prophylactic dosages of enoxaparin: influence of renal function on anti-Xa activity level. *Drugs Aging*. 2007;24:63-71.
8. Mahé I, Aghassarian M, Drouet L, et al. Tinzaparin and enoxaparin given at prophylactic dose for eight days in medical elderly patients with impaired renal function: a comparative pharmacokinetic study. *Thromb Haemost*. 2007;97:581-6.
9. Tincani E, Mannucci C, Casolari B, et al. Safety of dalteparin for the prophylaxis of venous thromboembolism in elderly medical patients with renal insufficiency: a pilot study. *Haematologica*. 2006;91:976-9.
10. Schmid P, Brodmann D, Fischer AG, Wuillemin WA. Pharmacokinetics of dalteparin in prophylactic dosage in patient with impaired renal function. *J Thromb Haemost*. 2007;5:674.
11. Shprecher AR, Cheng-Lai A, Madsen EM, et al. Peak antifactor Xa activity produced by dalteparin treatment in patients with renal impairment compared with controls. *Pharmacotherapy*. 2005;25:817-22.
12. Jorge Vega S, Gonzalo Martinez R., Helmuth Goecke S. Heparinas de bajo peso molecular en pacientes con enfermedad renal crónica ¿Es seguro su uso? *Rev Med Chile*. 2010;138:487-95.
13. Collet JP, Montalescot G, Agnelli G, et al. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on outcomes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J*. 2005;26:2285-93.
14. Becker RC, Spencer FA, Gibson M, et al. The influence of patient characteristics and renal function on factor Xa inhibition pharmacokinetics and pharmacodynamics after enoxaparin administration in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2002;143:753-9.
15. Bazinet A, Almanric K, Brunet C, et al. Dosage of enoxaparin among obese and renal impairment patients. *Thromb Res* 2005; 116:41-50.
16. Lachish T, Rudensky B, Slotki I, et al Enoxaparin dosage adjustment in patients with severe renal failure: antifactor xa concentrations and safety. *Pharmacotherapy*. 2007;27:1347-52.
17. Yildirim T, Timur K, Buyukasik Y, Yilmaz R, Altun B. Are low-molecular-weight heparinas appropriately dosed in patients with CKD stage 3 to 5? *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012;23:700-4.
18. Falga C, Capdevila JA, Soler S, Rabunal R, Sanchez Munoz-Torrero JF, Gallego P, Monreal M. Clinical outcome of patients with venous thromboembolism and renal insufficiency. Findings from the RIETE registry. *Thromb Haemost*. 2007;98:771-6.

19. Santopinto JJ, Fox KA, Goldberg RJ, Budaj A, Pinero G, Avezum A, Gulba D, Esteban J, Gore JM, Johnson J, Gurfinkel EP. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart*. 2003;89:1003-8.
20. DeCarolis DD, Thorson JG, Clairmont MA, Leuthner AM, Rector TS, Johnson GJ. Enoxaparin outcomes in patients with moderate renal impairment. *Arch Intern Med*. 2012;172(22):1713-8.
21. Barras MA, Duffull SB, Atherton JJ, Green B. Individualized compared with conventional dosing of enoxaparin. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;83(6):882-8.
22. Shprecher AR, Cheng-Lai A, Madsen EM, et al. Peak antifactor Xa activity produced by dalteparin treatment in patients with renal impairment compared with controls. *Pharmacotherapy*. 2005;25:817-22.
23. Polkinghorne KR, McMahon LP, Becker GJ. Pharmacokinetic studies of dalteparin (Fragmin), enoxaparin (Clexane), and danaparoid sodium (Orgaran) in stable chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2002;40:990-5.
24. Scotté F, Rey JB, Launay-Vacher. Thrombosis, cancer and renal insufficiency: low molecular weight heparin at the crossroads. *Support care Cancer*. 2012;20:3033-42.
25. Barrett JS, Gibiansky E, Hull RD, et al. Population pharmacodynamics in patients receiving tinzaparin for the prevention and treatment of deep vein thrombosis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2001;39:431-46.
26. Siguret V, Pautas E, Février M, et al. Elderly patients treated with tinzaparin (Innohep) administered once daily (175 anti-Xa IU/kg): anti-Xa and anti-IIa activities over 10 days. *Thromb Haemost* 2000; 84:800-4.
27. Thorevska N, Amoateng-Adjepong Y, Sabahi R, et al. Anticoagulation in hospitalized patients with renal insufficiency: a comparison of bleeding rates with unfractionated heparin vs enoxaparin. *Chest*. 2004;125:856-63.
28. Fox KA, Antman EM, Montalescot G, et al. The impact of renal dysfunction on outcomes in the ExTRACT-TIMI 25 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2249-55.
29. Hirsh J. Resumen de las guías de American College of Chest Physicians en terapia antitrombótica. 2012;10.
30. Yusen RD, Hull RD, Schellong SM, et al. Impact of age on the efficacy and safety of extended-duration thromboprophylaxis in medical patients. Subgroup analysis from the EXCLAIM randomised trial. *Thromb Haemost*. 2013;110(6).
31. White HD, Braunwald E, Murphy SA, et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction in elderly and younger patients: results from ExTRACT-TIMI 25. *Eur Heart J*. 2007;28:1066-71.
32. Richard A, Kim S, Moffett B, Bomgaars L, Mahoney D, Yee D. Comparison of anti-Xa in obese and non-obese pediatric patients receiving treatment doses of enoxaparin. *J Pediatric*;2013;162:293-6.
33. Serra Soler G, Delgado Sánchez O, Martínez-López I, Pérez-Rodríguez O. Recomendaciones para la dosificación de fármacos en la obesidad mórbida. *Med Clín*. 2008;130(20):778-82.
34. Borkgren-Okonek MJ, Hart RW, Pantano JE, et al. Enoxaparin thromboprophylaxis in gastric bypass patients: extended duration, dose stratification, and antifactor Xa activity. *Surg Obes Relat Dis*. 2008;4:625-31.
35. Escalante-Tattersfield T, Tucker O, Fajnwaks P, Szomstein S, Rosenthal, RJ. Incidence of deep vein thrombosis in morbidly obese patients undergoing laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2008; 4:126-30.
36. Frederiksen SG, Hedenbro JL, Norgren L. Enoxaparin effect depends on body-weight and current doses may be inadequate in obese patients. *Br J Surg*. 2003;90:547-8.
37. Kucher N, Leizorovicz A, Vaitkus PT, et al. Efficacy and safety of fixed low-dose dalteparin in preventing venous thromboembolism among obese or elderly hospitalized patients: a subgroup analysis of the PREVENT trial. *Arch Intern Med*. 2005;165:341-5.
38. Livingston EH. Complications of bariatric surgery. *Surg Clin North Am*. 2005;85(4):853-68.
39. Scholten DJ, Hoedema RM, Scholten SE. A comparison of two different prophylactic dose regimens of low molecular weight heparin in bariatric surgery. *Obes Surg*. 2002;12:19-24.
40. Hamad GG, Choban PS. Enoxaparin for thromboprophylaxis in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery: findings of the prophylaxis against VTE outcomes in bariatric surgery patients receiving enoxaparin (PROBE) study. *Obes Surg*. 2005;15:1368-74.
41. Brickord A, Majercik S, Bledsoe J, et al. Weight-based enoxaparin dosing for venous thromboembolism prophylaxis in the obese trauma patient. *Am J Surg*. 2013;23.
42. Bazinet A, Almanric K, Brunet C, et al. Dosage of enoxaparin among obese and renal impairment patients. *Thromb Res* 2005; 116:41-50.
43. Al Yaseen E, Wells PS, Anderson J, Martin J, Kovacs MJ. The safety of dosing dalteparin based on actual body weight for the treatment of acute venous thromboembolism in obese patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3:100-2.
44. Barba R, Marco J, Martín-Álvarez H, et al. The influence of extreme body weight on clinical outcome of patients with venous thromboembolism: findings from a prospective registry (RIETE). *J Thromb Haemost*. 2005;3:856-62.
45. Mahaffey KW, Tonev ST, Spinler SA, Levine GN, Gallo R, Ducas J, Goodman SG, Antman EM, Becker RC, Langer A, White HD, Aylward PE, Col JJ, Ferguson JJ, Califf RM. Obesity in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Results from the SYNERGY trial. *Int J Cardiol*. 2010;139(2):123-33.
46. Andrew L Freeman, Robert C Pendleton, Matthew T.Rondina. Prevention of venous thromboembolism in obesity. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther*. 2010;8(12):1711-21.
47. Carlin AJ, Farquharson RG, Quenby SM, Topping J, Fraser WD. Prospective observational study of bone mineral density during pregnancy: low molecular weight heparin versus control. *Hum Reprod*. 2004;19:1211-4.
48. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. Thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141:e691-736.
49. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood*. 2005; 106:401-7.
50. Jacobsen AF, Qvigstad E, Sandset PM. Low molecular weight heparin (dalteparin) for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy. *BJOG*. 2003;110:139-44.
51. Rodie VA, Thomson AJ, Stewart FM, Quinn AJ, Walker ID, Greer IA. Low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a case series. *BJOG*. 2002;109: 1020-4.
52. Lim W. Using low molecular weight heparin in special patient populations. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;29:233-40.
53. Collignon F, Frydman A, Caplain H, et al. Comparison of the pharmacokinetic profiles of three low molecular mass heparins-dalteparin, enoxaparin and nadroparin-administered subcutaneously in healthy volunteers (doses for prevention of thromboembolism). *Thromb Haemost*. 1995;73:630-40.
54. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th ed. *Chest*. 2008;133:454S-545S.
55. Montalescot G, Collet JP, Tanguy ML, et al. Anti-Xa activity relates to survival and efficacy in unselected acute coronary syndrome patients treated with enoxaparin. *Circulation* 2004;110: 392-8.



## CARTAS AL DIRECTOR

### **Papel del aprepitant en el manejo del prurito en un paciente con linfoma cutáneo de células T**

#### ***Role of aprepitant in the management of pruritus in a patient with cutaneous T-cell lymphoma***

*Sr. Director:*

#### **Introducción**

Los linfomas cutáneos primarios constituyen el segundo grupo más frecuente de Linfoma No Hodgkin extranodal después de los linfomas gastrointestinales. Dentro de los linfomas cutáneos aquellos de células T (LCCT)<sup>1</sup> son los más prevalentes, representando la Micosis Fungoide y el Síndrome de Sézary (SS) casi un 50% del total de los linfomas cutáneos. El pronóstico depende del estadio clínico de la enfermedad en el momento del diagnóstico.

Actualmente no existe un tratamiento curativo para esta patología<sup>2</sup> por lo que en la mayoría de los pacientes la intención del tratamiento es paliativa, siendo el objetivo la reducción del tamaño de las lesiones, la desaparición del prurito y la prevención de complicaciones como la afectación visceral y las infecciones.

El prurito es el síntoma más temprano y frecuente en los LCCT. Aunque se trate de uno de los síntomas más importantes asociados a la enfermedad, su fisiopatología sigue siendo incierta. El prurito puede presentarse en los estadios tempranos, incluso en ausencia de lesiones en la piel, haciendo su diagnóstico más complejo. Pocos estudios<sup>3</sup> han evaluado la eficacia de los tratamientos para el manejo del prurito asociado al LCCT. Los corticoides tópicos adquieren un papel fundamental en el manejo de los estadios tempranos de la enfermedad, junto a emolientes y antihistamínicos tópicos, consiguiendo alivio rápido del síntoma. Los corticoides sistémicos a una dosis de entre 10-30 mg diarios también se asocian con una mejoría del prurito en estos pacientes. Otra opción terapéutica interesante es la fototerapia, combinada por ejemplo con psoraleno, que induce una mejoría clínica

importante. Sin embargo, en los estadios avanzados de la enfermedad, el prurito suele ser refractario a los tratamientos mencionados. En el SS, los pacientes describen el prurito como difuso, permanente y severo, siendo su manejo difícil y afectando de manera importante a su calidad de vida. Se ha demostrado que los fármacos que reducen la actividad de la enfermedad, mejoran el prurito de forma significativa, pero en muchas ocasiones la enfermedad progresa y estos fármacos no controlan de manera indefinida el prurito.

Se presenta el caso de un paciente con LCCT refractario a diferentes líneas de tratamiento, con sintomatología de prurito persistente pese a múltiples alternativas terapéuticas y en el que el uso de aprepitant favoreció el control del mismo mejorando de esta manera su calidad de vida.

#### **Descripción del caso**

Varón de 78 años diagnosticado en enero del 2012 de SS estadio III-B/IV-A1 (T4N0M0) con afectación cutánea extensa, cuyos antecedentes personales eran fumador de 20 cigarrillos al día, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, fibrilación auricular e hiperplasia prostática benigna.

Fue diagnosticado de liquen plano en el año 2010 por el Servicio de Dermatología, presentando prurito que era controlado con corticoides y antihistamínicos sistémicos, PUVAterapia y acitretina. Cuando se le diagnosticó de SS, se añadió a la terapia clorambucilo oral. Tras 10 meses, en noviembre del 2012 se observó pérdida de respuesta empezando tratamiento de 2ª línea con bexaroteno junto con gabapentina 300 mg al día con el objetivo de mejorar el control del prurito.

La progresión cutánea tras 2 meses de tratamiento, así como el insomnio y depresión, asociados al prurito incontrolable que padecía, condujeron a empezar con una 3ª línea de tratamiento, administrando poli quimioterapia según esquema CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona), sin doxorubicina por las comorbilidades que presentaba. Desafortunadamente, tras 2 ciclos de tratamiento, el paciente siguió sin presentar respuesta ni mejoría del prurito. La siguiente opción disponible, la fotoféresis extracorpórea, fue desestimada por el centro de referencia, y ante dicha situación se decidió administrar aprepitant como terapia antiprurito, un uso fuera de las indicaciones autorizadas.

Desde el Servicio de Farmacia y junto al Servicio de Hematología, se revisó la bibliografía al respecto, y se com-

pararon las dosis utilizadas en las diferentes series de casos publicados comenzando con una dosis de 80 mg diario durante 10 días y continuándose con 80 mg cada 48 horas. Dado que se trataba de una indicación fuera de ficha técnica, se solicitó al paciente su consentimiento informado.

Cada envase de Emend® (aprepitant) incluye una dosis de 125 mg y dos de 80 mg. Dado que en este caso la dosis a utilizar era de 80 mg, con el objetivo de aprovechar la cápsula de 125 mg, se decidió preparar una suspensión de aprepitant. Para ello, se extrajo el contenido de las cápsulas de aprepitant<sup>4</sup> (125 mg +80 mg +80 mg) y se les añadió 7 mL del vehículo Ora-Plus® y otros 7 mL de Ora-Sweet®, consiguiendo una suspensión de 20 mg/mL, que se reenvasó en jeringas orales de 4 mL (80 mg). A la suspensión se le dio una estabilidad de 90 días, conservándolo en nevera. Al paciente se le proporcionó tanto información oral como escrita sobre los días en los que debía de tomar el tratamiento, la necesidad de conservar en nevera y los efectos adversos más frecuentes.

Tras 15 días de haber empezado el tratamiento con aprepitant, el paciente refirió mejoría significativa del prurito. Hasta el momento, el prurito se había valorado en todo momento subjetivamente. Se decidió realizar al paciente una evaluación del prurito mediante la escala visual analógica (EVA) (0 = no prurito y 10 = el peor prurito imaginable), valorándolo con un EVA de 5. Dada la efectividad del tratamiento y la ausencia de efectos adversos, se decidió seguir con la pauta de 80 mg cada 48 horas.

Al cabo de una semana, el paciente fue ingresado por lesiones vesiculosas y dolor en hemitórax derecho. Durante el ingreso, se mantuvo un buen control del prurito. También se suspendió la gabapentina por los temblores asociados al tratamiento y se le administró una 4ª línea de tratamiento para el LCCT (doxorubicina liposomal pegilada). Cuando el paciente fue dado de alta, no se llevó las jeringas de aprepitant por error, estando 1 semana aproximadamente sin el tratamiento y al volver a la consulta, refirió empeoramiento del picor, por lo que reinició el tratamiento con aprepitant. Tras 3 ciclos de quimioterapia, se decidió suspender doxorubicina dada la progresión a nivel cutáneo. Como última opción se administró gemcitabina semanal, que tuvo que ser retirada dada la mala tolerancia. Finalmente, y con un EVA de 9, se decidió suspender toda la quimioterapia, y mantener la mejor terapia de soporte, continuando el tratamiento con aprepitant hasta el final de la enfermedad.

## Discusión

El LCCT es una enfermedad de difícil diagnóstico y manejo puesto que no hay un tratamiento curativo y se dispone de pocos estudios aleatorizados que puedan ayudar a la decisión clínica. Nuestro paciente, progresó a pesar de múltiples líneas de tratamiento, y durante todo ese tiempo refirió un prurito intenso que condicionó su calidad de vida. Tras la rápida progresión a la quimio-

terapia, el principal objetivo del tratamiento fue el alivio de los síntomas.

En los últimos años se han publicado casos de pacientes en estadios avanzados de LCCT en los que el manejo del prurito se ha llevado a cabo con gabapentina<sup>5</sup> a una dosis inicial de 300 mg y con antidepresivos como mirtazapina y amitriptilina. También se han publicado series de casos en pacientes con LCCT<sup>6,7</sup> y tumores sólidos<sup>8,9</sup> en los que el uso del aprepitant ha dado buenos resultados en el manejo del prurito. El aprepitant es un antagonista de los receptores de neurokinina 1 indicado en la prevención de las náuseas y vómitos agudos y diferidos que se asocian con la quimioterapia altamente emetógena. Se ha demostrado que la sustancia P, ligando del receptor de la neurokinina 1, es un mediador importante de la inducción y el mantenimiento del prurito. Además se ha demostrado que los queratinocitos de los pacientes con prurito crónico presentan mayor número de receptores de neurokinina 1. Por lo tanto, un inhibidor de este receptor como aprepitant, podría ayudar a aliviar el prurito. Sin embargo, todavía no hay ningún estudio en el que se defina la dosis óptima del fármaco, su manejo, ni su duración. Es por ello que en nuestro caso, se siguió cuidadosamente la evolución del paciente, con el objetivo de conocer la efectividad y efectos adversos del tratamiento.

En el caso de nuestro paciente, la rápida evolución de la enfermedad no dejó opción a que el paciente estuviese sin prurito, sin embargo, el aprepitant ayudó a disminuir la sintomatología durante los últimos meses de la enfermedad, mejorando así el insomnio y la depresión, síntomas que en gran parte estaban relacionados con el prurito. En los últimos momentos de la enfermedad, el aprepitant tampoco pudo mejorar su prurito, probablemente por el avanzado estado de la enfermedad y no porque el beneficio del aprepitant hubiese desaparecido con el tiempo.

Todavía no está claro cual es el papel del aprepitant como terapia antiprurito, pero es una opción a tener en cuenta como tratamiento adyuvante en los pacientes con quimioterapia paliativa.

## Bibliografía

1. Moreno D, Herrera A, Camacho F. Diagnóstico y tratamiento de los linfomas cutáneos primarios de células T. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2003;31(2):75-100.
2. Miles H, Whittaker S, Hoppe R. T. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood* 2008;114:20.
3. Up to date [base de datos en Internet]. Wolters Kluwer Health; [consultado el 20 febrero 2013]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/search>
4. Hidalgo FJ, García B. Formulación de Medicamentos para pacientes con dificultades de deglución-Guía de prescripción, elaboración y administración de medicamentos por vía oral/enteral en pacientes pediátricos, geriátricos, críticos, paliativos y quirúrgicos. Ed 2010, página 101.
5. Meyer N, Paul C, Misery L. Pruritus in Cutaneous T-cell Lymphomas: Frequent, Often Severe and Difficult to treat. *Acta Derm Venereol.* 2010;90:12-17.

6. Booken N, Heck M, Nicolay JP, Klemke CD, Goerd S, et al. Oral aprepitant in the therapy of refractory pruritus in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2010;Epub Ahead of Print.
7. Conde I, Torres T, Selores M, Alves R, Lima M. Effectiveness of Aprepitant in patients with refractory pruritus secondary to Sezary Síndrome. *J Clin Exp Dermatol Res*. 2012;3:2.
8. Vincenzi B, Tonini G, Santini D. Aprepitant for erlotinib-induced pruritus. *N Engl J Med*. 2010;363(4):397-8.
9. Duval A, Dubertret L. Aprepitant as an antipruritic agent? *N Engl J Med*. 2009;361(14):1415-6.

I. Palacios Zabalza, A. López de Torre Querejazu y A. Santos Ibañez

*Servicio de Farmacia. Hospital Galdakao-Usansolo. Bizkaia. España.*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: itziar.palacioszabalza@osakidetza.net (Itziar Palacios Zabalza).

Recibido el 16 de noviembre de 2013; aceptado el 9 de febrero de 2014.

DOI: 10.7399/FH.2014.38.2.1126

## Trascendencia clínica del contenido en sodio de la antibioticoterapia intravenosa



### *Clinical significance of the sodium content of intravenous antibiotic therapy*

*Sr. Director:*

Las enfermedades cardiovasculares son cada vez más prevalentes en nuestro medio, teniendo un gran impacto en la morbimortalidad de los pacientes<sup>1,2</sup>. Su manejo implica medidas farmacológicas y no farmacológicas. En la actualidad, se está discutiendo el papel de una restricción hidrosalina estricta y su beneficio, siendo razonable su recomendación en episodios de descompensación cardiaca y en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y cardiopatía estructural severa, con un nivel de evidencia C (Clase IIa)<sup>2</sup>. La retención de sodio que se produce secundariamente a la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona en estos pacientes, conlleva hipervolemia con empeoramiento de la clínica, fundamentalmente aumento de edemas, disnea y mal control de la tensión arterial. En pacientes ingresados con patología cardiovascular es frecuente que se prescriban dietas con bajo contenido en sal, fluidoterapia hiposódica y restricción de líquidos; sin embargo, los clínicos no suelen tener en cuenta el contenido extra de sodio que pueden aportar algunos medicamentos empleados en la práctica asistencial.

Mirchandani Jagwani y Arias Rico<sup>3</sup> publicaron en esta revista una revisión cuyo objetivo principal fue conocer el contenido de electrolitos en los medicamentos administrados por vía parenteral comercializados y autorizados en España hasta febrero del 2012. En dicho estudio se realizó una revisión de todas las fichas técnicas (FT). Se consideraron medicamentos exentos de electrolitos aquellos cuyas presentaciones parenterales tenían un contenido de electrolitos inferior a 1 miliequivalente (mEq) o milimol (mMol). Como resultado de dicho estudio,

52 principios activos para vía parenteral contenían una cantidad de electrolitos superior a 1 mEq o mMol. El 98,1 % (51) correspondían a principios activos que aportaban sodio, el 5,8 % (3) potasio y el 1,8 % (1) calcio.

A propósito del caso que se describe a continuación, hay que comentar la importancia de ampliar la búsqueda de información para lograr incluir aquellos fármacos formulados como sal cuyo contenido en sodio no está descrito en FT y que suponen un aporte de sodio extra considerable y a veces nocivo para el paciente, especialmente en aquellos con patología cardiovascular.

Como ejemplo, se describe el caso de un paciente varón de 68 años con antecedentes personales de diabetes mellitus tipo II, dislipemia, anemia ferropénica con gastritis crónica, miocardiopatía dilatada isquémica con fracción de eyección 30-35 % y un bloqueo auriculoventricular con implantación de marcapasos en 2012. Ingresó en noviembre de 2013 por síndrome febril de predominio vespertino y disnea. Ante la sospecha de endocarditis infecciosa, se realizó una ecocardiografía transesofágica que confirmó el diagnóstico y se aisló en hemocultivos *Staphylococcus epidermidis*. Según el espectro del antibiograma se le pautó daptomicina 10 mg/kg/día y fosfomicina 4 g/8h, esta última de acuerdo a una sensibilidad reducida con CMI <32 mg/L. Al día siguiente del inicio de la antibioticoterapia el paciente presentó importantes edemas con fóvea, predominantemente en extremidades superiores, compatibles con sobrecarga hídrica. Se decidió suspender la fosfomicina.

## Discusión

La recomendación actual promovida globalmente por la Organización Mundial de la Salud (OMS) propone establecer como límite máximo la ingesta de 2 g de sodio en adultos sanos (5 g de sal común), pero la mayoría de la población supera esta cifra<sup>4</sup>. Diferentes estudios<sup>5</sup> muestran que reducir la cantidad de sal a las cantidades aconsejadas podría prevenir 11 millones de casos de hipertensión en EE.UU. En España, según estimaciones de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria, el 80 % de la población española ingiere más sal de lo recomendado, con una media de 9,9 g diarios. Sin embargo, para grupos de riesgo se establecen límites más estrictos de 0,5 a 1,5 g de sodio diarios.



Con la administración de 4 g de fosfomicina disódica se aportan 1 g de sodio (44 mEq) extra al paciente, dato no recogido en FT, sin contar otros aportes. En concreto, el paciente descrito recibió 3 g de sodio (132 mEq) únicamente con la administración del antibiótico, ya que como diluyente se recomendó glucosado 5 % por ser compatible y exento de sodio, sin lograr evitar la aparición del cuadro clínico de edemas.

Resulta oportuno comentar que entre los profesionales sanitarios existe desconocimiento sobre el contenido en sodio y otros electrolitos de los fármacos. En muchas ocasiones este contenido se da en cantidades mínimas que no llegan a tener relevancia clínica, pero en otras situaciones en las que se incrementa la pauta diaria del fármaco, podría llegar a ser relevante y entonces habría que tener en cuenta este aporte suplementario.

Como conclusión, resulta necesario identificar todos los fármacos con contenido en electrolitos, incluidos aquellos en los que la FT no lo especifica adecuadamente, y desde los Servicio de Farmacia realizar las recomendaciones oportunas para la utilización de sueros compatibles y exentos de estos electrolitos para la administración de los mismos.

## Bibliografía

1. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of

acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal*. 2012;33:1787-847. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs104.

2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128:e240-e327. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776.
3. Mirchandani Jagwani JN, Arias Rico R. Contenido en electrolitos de medicamentos de uso parenteral autorizados por el Ministerio de Sanidad y Consumo. *Farm Hosp*. 2013;37(2):128-34. DOI: 10.7399/FH.2013.37.2.377.
4. Organización Mundial de la Salud. Directrices: Ingesta de sodio en adultos y niños. [Consultado el 27/01/2014]. Disponible en: [http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCwQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.who.int%2Firis%2Fbitstream%2F10665%2F85224%2F1%2FWHO\\_NMH\\_NHD\\_13.2\\_spa.pdf&ei=QI7mUq33D8mi0QWkkIDwAQ&usq=AFQjCNHsnTEL9J8YRtZP\\_UphhwyQR8Bssw&bvm=bv.59930103,d.bGQ](http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCwQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.who.int%2Firis%2Fbitstream%2F10665%2F85224%2F1%2FWHO_NMH_NHD_13.2_spa.pdf&ei=QI7mUq33D8mi0QWkkIDwAQ&usq=AFQjCNHsnTEL9J8YRtZP_UphhwyQR8Bssw&bvm=bv.59930103,d.bGQ)
5. López A. La sal oculta en los medicamentos. [Consultado el 15/01/2014]. Disponible en: <http://www.elmundo.es/salud/2013/11/27/5294e61b61fd3d0b3b8b45a9.html>

I. Larrodé Leciñena<sup>1</sup>, P. Munguía Navarro<sup>2</sup>, P. Palomo Palomo<sup>1</sup> y M. R. Abad Sazatornil<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia. <sup>2</sup>Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: itziarlarrode22@hotmail.com

(Itziar Larrodé Leciñena).

Recibido el 30 de enero de 2014; aceptado el 20 de febrero de 2014.  
DOI: 10.7399/FH.2014.38.2.7309

## Excipientes de declaración obligatoria (EDO): una obligación no resuelta



### *Excipients of mandatory declaration (EMD): a non-resolved obligation*

Sr. Director:

El medicamento contiene uno o más principios activos que deben producir el efecto farmacológico deseado; la forma farmacéutica (comprimido, cápsula, suspensión,...) proporciona además otras sustancias químicas: los excipientes. Éstos se añaden a los principios activos para servirles de vehículo, posibilitar su preparación, mejorar su estabilidad, modificar sus propiedades organolépticas o determinar sus propiedades fisicoquímicas y su biodisponibilidad<sup>1</sup>. Diluyentes, conservantes, edulcorantes y colorantes son los más frecuentemente empleados para convertir al fármaco en un medicamento y se consideran sustancias

inertes, que no tienen efecto farmacológico ni son tóxicas<sup>2</sup>.

Sin embargo, algunos de ellos pueden ser origen de reacciones adversas y su gravedad puede oscilar entre la simple erupción cutánea y el shock anafiláctico de desenlace mortal. Por ejemplo, el uso de azúcares como excipientes en los medicamentos puede plantear problemas en pacientes con trastornos en el metabolismo de los glúcidos, favorecer el desarrollo de caries (azúcares fermentables) o contribuir a la ingesta total diaria (polioles)<sup>3</sup>. Las personas con intolerancia a la lactosa o hipolactasia, pueden experimentar cuadros de flatulencia, retortijones o diarrea tras la administración de medicamentos con lactosa como excipiente; aunque la severidad de la intolerancia es variable, en algunas personas pueden manifestarse estos síntomas con la ingestión de tan sólo 3 gramos de lactosa o menos<sup>4</sup>. Con los almidones, el riesgo se relaciona con el contenido en gluten de algunos de ellos, que hay que evitar en pacientes celíacos o alérgicos<sup>3</sup>.

El papel del farmacéutico no sólo se debe limitar al conocimiento de los principios activos de los medicamentos, sino también al de los excipientes y las posibles reacciones adversas relacionadas con ellos. En ocasiones los pacientes dejan de utilizar un principio activo por no comprobar si la reacción adversa se debe a los excipien-

tes; por otro lado, en las sustituciones de medicamentos, además de asegurar la igualdad de principio activo, no hay que obviar el contenido en excipientes ya que en el caso de los medicamentos genéricos no es obligatorio utilizar los mismos excipientes que el medicamento de referencia.

El artículo 34 del Real Decreto 1345/2007 dispone que "en el etiquetado, en la declaración de la composición del medicamento, se incluirán los excipientes de declaración obligatoria (EDO) cuyo conocimiento resulte necesario para la correcta administración y uso del medicamento"; y que, "los EDO se irán actualizando conforme a los avances científicos y técnicos y de acuerdo con lo que se establezca en la Unión Europea"<sup>5</sup>. Su anexo III determina que "deberán indicarse todos los excipientes cuando se trate de un producto inyectable, de una preparación tópica o un colirio"<sup>5</sup>. La circular 02/2008 de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de "Instrucción sobre excipientes en el etiquetado, prospecto y ficha técnica de los medicamentos de uso humano", establece que tanto el etiquetado como el prospecto han de ser conformes con la ficha técnica y han de incluir los EDO<sup>6</sup>; su anexo incluye una lista de los excipientes que se deben declarar en el etiquetado y se resume la información a incluir en el prospecto y en la ficha técnica, en relación con estos excipientes<sup>6</sup>.

El Sistema de Distribución de Medicamentos en Dosis Unitaria, implementado en la mayor parte de los hospitales españoles, implica que el medicamento llegue al paciente perfectamente identificado, lo que conlleva adecuar aquellas presentaciones comerciales que no cumplen con los requisitos básicos para este sistema de distribución. Esta adecuación se realiza en el Servicio de Farmacia (SF) mediante un proceso previo a la dispensación, que es el reenvasado, mediante el cual el medicamento llega al paciente con una información básica igual a la del etiquetado del embalaje exterior del medicamento: nombre del medicamento, dosificación, forma farmacéutica, vía de administración, principio activo, excipientes, lote y fecha de caducidad<sup>5</sup>.

Entendiendo que el laboratorio fabricante cumple la circular 02/2008 de la AEMPS y el Real Decreto 1345/2007 e incluye los EDO tanto en el etiquetado como en el prospecto, en nuestro SF el etiquetado era la fuente de información para realizar las actividades de reenvasado. Tras un control de calidad interno, observamos que algunos medicamentos omitían EDO en el etiquetado mientras que si figuraban en el prospecto, por lo que se decidió hacer una revisión del etiquetado y prospecto de todos los medicamentos orales sólidos susceptibles de ser reenvasados. Se revisaron un total de 144 medicamentos durante los meses de Octubre y Noviembre de 2013. En un 52% (n = 75) se encontraron discrepancias, ya que aparecían EDO en el

prospecto que no estaban incluidos en el etiquetado y en un caso ocurría lo contrario. De estos 75 medicamentos, en un 32% (n = 24) había discrepancias en más de un EDO. Analizando las discrepancias, un 56% (n = 42) correspondía al almidón (la mayor parte al maíz y al trigo); un 27% (n = 20) a la lactosa; un 19% (n = 14) al manitol; un 7% (n = 5) al glicerol; y un 7% (n = 5) a la sacarosa. En dos casos se omitía la planta de procedencia del almidón.

Puesto que nuestra revisión sólo abarca los medicamentos incluidos en nuestra guía farmacoterapéutica y que requieren reenvasado en dosis unitaria, seguramente sería necesario revisar todos los medicamentos actualmente comercializados. La información detallada de nuestra revisión ha sido puesta en conocimiento de la AEMPS.

De este estudio se deduce que el prospecto parece una fuente de información más completa y fiable sobre el contenido en EDO que el etiquetado y que no todos los laboratorios farmacéuticos se han adecuado a los criterios de la circular 02/2008 que se aplican a las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos o de modificación de etiquetado, prospecto y ficha técnica, cuyo plazo máximo expiró el 28 de Julio de 2011.

Por consiguiente, no se está cumpliendo la legislación vigente y el uso seguro del medicamento no está garantizado ya que no se está informando adecuadamente al paciente sobre los excipientes que pueden potencialmente provocar reacciones adversas.

## Bibliografía

1. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios. 2006 BOE (178):28122-65.
2. Haywood A, D Glass B. Pharmaceutical excipients-where do we begin? Australian Prescriber. 2011;34:112-4.
3. Zardain E. Excipientes de declaración obligatoria: azúcares y derivados. Boletín terapéutico del Consejo de Farmacéuticos del País Vasco. Volumen 24, Nº 1, 2011.
4. Viamonte A. Reacciones adversas debidas a los excipientes. Aula de la Farmacia. 2007;Ene,3(33):38-45.
5. Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. 2007;BOE(267):5652-98.
6. AGEMED. Información sobre los excipientes en el etiquetado, prospecto y ficha técnica de los medicamentos de uso humano. Circular 02/2008.

A. Martín Siguero, P. Tudela Patón, R. Pérez Serrano y C. Encinas Barrios

*Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario. Ciudad Real. España.*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: amsiguero@sescam.jccm.es (Alberto Martín Siguero).

Recibido el 29 de enero de 2014; aceptado el 12 de febrero de 2014.  
DOI: 10.7399/FH.2014.38.2.7308



## RECTIFICACIÓN

### **Algoritmo de diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario como herramienta para su manejo**

María Luisa Baeza<sup>1</sup>, Teresa Caballero Molina<sup>2</sup>, Carlos Crespo Diz<sup>3</sup>,  
González-Quevedo<sup>4</sup>, Mar Guilarte Clavero<sup>5</sup>, Dolores Hernández Fernández de Rojas<sup>6</sup>,  
Teófilo Lobera Labairu<sup>7</sup>, Carmen Marcos Bravo<sup>8</sup>, Andrés Navarro Ruiz<sup>9</sup>,  
José Luis Poveda Andrés<sup>10</sup> y María Antonia Cebollero<sup>11</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Alergia. H. G. U. Gregorio Marañón. Madrid. <sup>2</sup> Servicio de Alergia. H. U. La Paz. Madrid.

<sup>3</sup> Servicio de Farmacia. Área de Xestión Integrada Pontevedra e O Salnés. Pontevedra.

<sup>4</sup> Servicio de Alergia. H.U. Virgen del Rocío. Sevilla. <sup>5</sup> Servicio de Alergia. H.U. Vall d'Hebron. Barcelona.

<sup>6</sup> Servicio de Alergia. IIS Hospital La Fe. Valencia. <sup>7</sup> Servicio de Alergia. H. de Logroño. La Rioja. <sup>8</sup> Servicio de Alergia. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. <sup>9</sup> Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario. Elche.

<sup>10</sup> Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Fe. Valencia. <sup>11</sup> ViroPharma

Rectificamos la relación de autores del artículo «Algoritmo de diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario como herramienta para su manejo», publicado en Farm Hosp. 2013;37(6):521-9.

# Farmacia **HOSPITALARIA**

ÓRGANO OFICIAL DE EXPRESIÓN CIENTÍFICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

**SEPARATA ESPECIAL**

**Simposio**

***MANEJO ACTUAL DEL CARCINOMA  
DE CÉLULAS RENALES METASTÁSICO  
(CCRM) CON FÁRMACOS DIRIGIDOS***

**24 de octubre de 2013**

**Palacio de Ferias y Congresos de Málaga**



**SIMPOSIO SATÉLITE**

**58 CONGRESO NACIONAL DE LA  
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE  
FARMACIA HOSPITALARIA**



# SUMARIO

Separata. Farmacia Hospitalaria 2014. Volumen 38 - nº 2

## ■ SIMPOSIO

### *Manejo actual del carcinoma de células renales metastásico (CCRm) con fármacos dirigidos*

#### PONENCIAS

- 1 MANEJO ACTUAL DEL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES METASTÁSICO CON FÁRMACOS DIRIGIDOS: BASES MOLECULARES Y TRATAMIENTOS DISPONIBLES  
**Natàlia Creus**, Hospital Clínic de Barcelona
- 5 REVISIÓN DE LA EVIDENCIA DE LOS ITK EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO EN PRIMERA LÍNEA DEL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES METASTÁSICO  
**Beatriz Bernárdez**, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela
- 8 MANEJO DE EFECTOS ADVERSOS ASOCIADOS A ITKs EN PRIMERA LÍNEA DE mRCC: PUNTO DE VISTA DEL FARMACÉUTICO  
**Jordi Ginés**, Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca



#### ENTREVISTAS

- 13 NATÀLIA CREUS
- 14 BEATRIZ BERNÁRDEZ
- 16 JORDI GINÉS



ISSN: 1130-6343 • Depósito Legal: M-39.835-2012

SVP: 20-12-R-CM

© 2014 Farmacia Hospitalaria

© 2014 Grupo Aula Médica

# Manejo actual del carcinoma de células renales metastásico con fármacos dirigidos: bases moleculares y tratamientos disponibles

**Natàlia Creus**

Farmacéutica Especialista en Onco-Hematología. Hospital Clínic de Barcelona

El cáncer renal es una patología que tiene una incidencia muy baja y no hay pruebas ni test de screening específicos para su prevención en la actualidad.

El cáncer renal es el decimoquinto tipo de cáncer más común entre la población mundial, es más prevalente en los países desarrollados, lo padecen de manera más habitual el sexo masculino y, en general, se desarrolla en edades avanzadas<sup>1</sup>.

Se calcula que cada año se diagnostican 273.500 nuevos casos en todo el mundo<sup>2</sup>. En Estados Unidos, en 2012, se diagnosticaron 64.770 nuevos casos<sup>3</sup>. La incidencia es mayor en los países desarrollados. Raramente se diagnostica en pacientes menores de 40 años y la incidencia es máxima entre los 70-80 años. En Europa, aproximadamente un 40% de los pacientes con cáncer renal muere de esta enfermedad. En relación con otros tipos de cánceres el del pulmón posee un porcentaje de fallecimientos mucho más alto y el de próstata o el de mama, bastante más bajo<sup>4</sup>.

La etiología del cáncer renal es desconocida. A nivel de patogénesis, en el carcinoma de células renales se describe una anomalía genética clásica que es la pérdida del brazo corto del cromosoma 3. También está ligado a la enfermedad de Von Hippel-Lindau, mutación constitucional autosómica dominante en el gen VHL que predispone al carcinoma de células renales así como a otras lesiones proliferativas vasculares. También se han visto múltiples anomalías genéticas que pueden asociarse a dicha enfermedad, confirmando mal pronóstico<sup>5</sup>.

Entre el 80%-85% del cáncer renal es carcinoma de células renales, del cual entre un 75%-85% es carcinoma de células claras y en el 85% de los casos se origina en el epitelio renal de los túbulos proximales. Existen otros tipos/histologías menos frecuentes de cáncer renal como el carcinoma de células transicionales<sup>6</sup>.

En la patología de cáncer de células renales nos encontramos con diferentes subtipos: carcinoma de células claras, carcinomas cromóforos, carcinoma

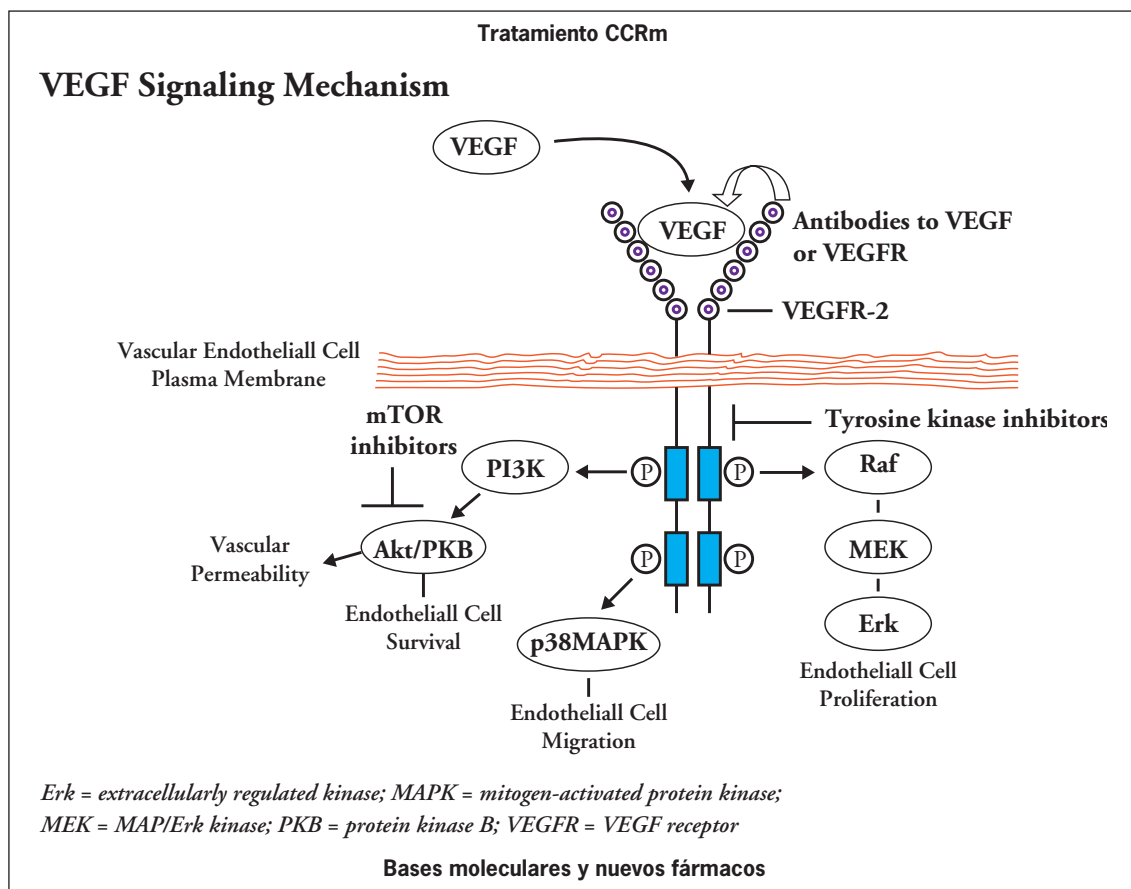


*Natàlia Creus*

papilar, etc, siendo el más prevalente/frecuente el de células claras<sup>7</sup>.

Los factores de riesgo demográficos estarían relacionados con la edad y el sexo, siendo la incidencia máxima entre los 70 y 80 años y fundamentalmente en los hombres. Pero también el estilo de vida o el tabaquismo son factores de riesgo al igual que la obesidad y la hipertensión. Además, debemos tener en cuenta factores genéticos hereditarios, como la enfermedad de Von Hippel-Lindau o la esclerosis tuberosa, entre otras. También hay otros factores, relacionados con la historia familiar del cáncer renal que predispone a un mayor riesgo de padecer esta enfermedad<sup>8</sup>.

El cáncer renal es una patología que tiene una incidencia muy baja y no hay pruebas ni test de screening específicos para su prevención en la actualidad. No existen medidas coste efectivas para su detección precoz o prevención.



Adaptado de Carducci MA et al. From Medscape Education Oncology, 2011. RCC: Molecular Basis of Therapeutic Approaches. Michael A. Carducci, MD; William G. Kaelin, MD; Hans-Joerg Hammers, MD, PhD. [http://www.medscape.org/viewarticle/729671\\_transcript](http://www.medscape.org/viewarticle/729671_transcript)

Los síntomas más frecuentes son hematuria en el 50%-60% de los pacientes, dolor en el flanco entre un 30%-40% de los pacientes y algunos pacientes manifiestan la tríada clásica del cáncer de riñón: sangre en la orina, dolor en el flanco y la aparición de una masa abdominal. Hay otros síntomas no específicos como pueden ser: fiebre, sudoración nocturna o pérdida de peso y también otros síntomas menos frecuentes que están relacionados con la enfermedad cuando alcanza la etapa metastásica como pueden ser: dolor, adenopatías o síntomas pulmonares<sup>9</sup>. Finalmente, tenemos que tener presente que entre un 25%-40% de los cánceres renales son hallazgos incidentales durante pruebas de imagen abdominales que se realizan al paciente por otro tipo de circunstancias.

El diagnóstico presenta ciertas dificultades debido a que los pacientes con estadios iniciales de la enfermedad son asintomáticos y los pacientes en los que los síntomas aparecen también desarrollan multitud de signos que dificultan el diagnóstico. Una vez que el paciente está diagnosticado necesitaremos realizar pruebas más específicas para poder realizar un buen diagnóstico y tener un estadiaje preciso del cáncer de células renales.

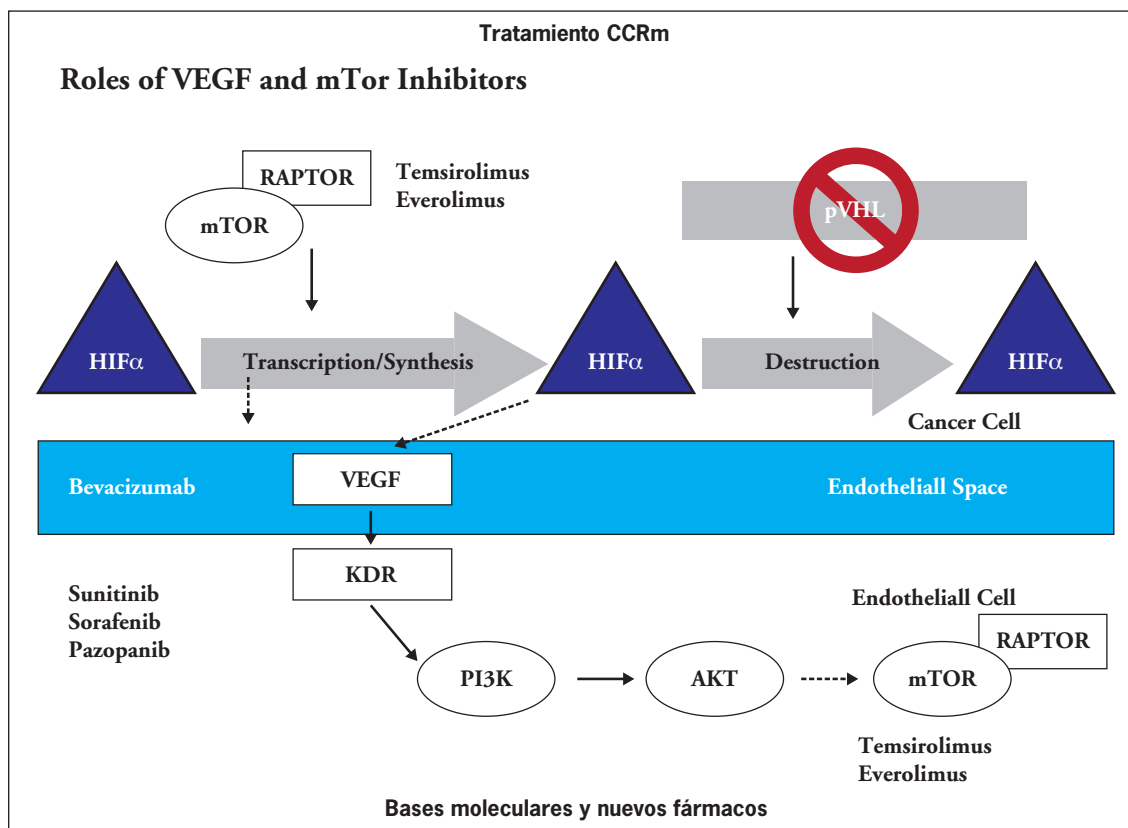
El aumento en la realización de pruebas de imagen ha comportado también un incremento de la detección incidental del cáncer renal en el que aproximadamente

un 30% de los casos se diagnostican en una fase muy avanzada de la enfermedad con metástasis.

En una primera fase estaría el Estadio 1, asociado a un buen pronóstico y con una supervivencia a los 5 años del 95%, donde el tumor es pequeño, menos de 7 centímetros de diámetro y se encuentra sólo en el riñón. El Estadio 2 con un 75%-88% de supervivencia a los 5 años aproximadamente, son tumores de más de siete centímetros que se limitan al riñón. En el Estadio III cuya supervivencia a 5 años es del 59% ya encontramos tumores mayores que pueden afectar a la glándula renal o a algunas venas pero que no supera la fascia renal y puede haber o no afectación ganglionar. Y por último, el Estadio IV en el que la supervivencia a los cinco años estaría entorno al 15% y donde el tumor ya se expande a la fascia de Gerota y puede haber afectación de más de una zona ganglionar renal<sup>10</sup>.

En gran parte de los tumores sólidos el estadiaje se hace por clasificación TNM:

- Tumor primario (T) (Toda magnitud referida al diámetro mayor):TX: Tumor primario no puede ser evaluado.
- T0: Sin evidencia de tumor primario.
- T1: Tumor de 7,0 cm o menos, confinado a riñón.



Adaptado de Carducci MA et al. From Medscape Education Oncology, 2011. RCC: Molecular Basis of Therapeutic Approaches. Michael A. Carducci, MD; William G. Kaelin, MD; Hans-Joerg Hammers, MD, PhD. [http://www.medscape.org/viewarticle/729671\\_transcript](http://www.medscape.org/viewarticle/729671_transcript)

- T2: Tumor mayor 7,0 cm, confinado a riñón.
- T3: Tumor se extiende a venas principales, glándula suprarrenal o tejido perirrenal, pero confinado a la fascia de Gerota.
- T3a: Tumor invade glándula suprarrenal o tejidos perirrenales, confinado a la fascia de Gerota.
- T3b: El tumor visiblemente invade una o ambas venas renales o la vena cava, por debajo del diafragma.
- T3c: El tumor visiblemente invade una o ambas venas renales o la vena cava, por encima del diafragma.
- T4: El tumor invade más allá de la fascia de Gerota.
- Ganglios linfáticos regionales (N):NX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
- NO: No hay metástasis a ganglios regionales.
- N1: Metástasis a un solo ganglio linfático regional.
- N2: Metástasis a más de un ganglio linfático regional.
- Metástasis a distancia (M):MX: No es posible evaluar metástasis a distancia.
- M0: No hay metástasis a distancia.
- M1: Metástasis a distancia.

Los pacientes con lesiones T1-T2 y que normalmente se someten a nefrectomía tienen un porcentaje

de superación de cerca del 80%. Un 20% de los pacientes se diagnostican con afectación ganglionar, afectación de los ganglios linfáticos o diseminación extracapsular y de éstos un 60% de los casos consiguen superar la enfermedad. Un 30% de los pacientes presentan enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico y los principales sitios de metástasis del tumor son pulmón (50%-60%), hueso (30%-40%), hígado (30%-40%) y el sistema nervioso central y tienen una supervivencia mucho menor<sup>11</sup>.

La principal opción de tratamiento es la cirugía mediante una nefrectomía radical o una nefrectomía parcial. La primera consistiría en una extirpación del riñón, la glándula suprarrenal y grasa peri-renal así como los ganglios linfáticos regionales para el estadiaje. En el contexto de enfermedad metastásica tiene un papel para la paliación de síntomas locales. En cuanto a la nefrectomía parcial estaría indicada en aquellos casos en los que los pacientes se someten a diálisis permanente o porque son pacientes con tumores bilaterales que tienen un riñón único o que el riñón está comprometido por otra enfermedad como diabetes, hipertensión, etc. También se podría plantear la nefrectomía parcial en tumores muy pequeños y localizados.

El papel de la radioterapia en el cáncer de células renales estaría indicada en pacientes que no son candidatos a



cirugía y también en la enfermedad metastásica como tratamiento paliativo, sobre todo en metástasis óseas.

El tratamiento adyuvante (post-cirugía) en el cáncer de células renales no está indicado en pacientes que tengan afectación ganglionar o tumores con resección incompleta. Aún no ha habido ningún tratamiento sistémico que haya demostrado una reducción en el riesgo de recaída. Son muy interesantes las investigaciones sobre el papel de los fármacos antiangiogénicos en este contexto.

Donde ha habido más avances últimamente es en el tratamiento farmacológico de la enfermedad avanzada que confiere un beneficio en este tipo de pacientes. Hasta un 3% de los pacientes con enfermedad avanzada sufren una regresión espontánea de la enfermedad, lo que llevó a pensar que el sistema inmune juega un papel importante en el control de ese tumor<sup>12</sup>. Los tratamientos con interferon alfa e interleukina 2, si bien fueron fármacos utilizados en algunos pacientes y durante mucho tiempo fueron las únicas opciones de tratamiento, actualmente han quedado en desuso y no se recomiendan debido a la obtención de un beneficio modesto y una toxicidad significativa.

Se han desarrollado modelos-pronósticos para definir grupos de riesgo de los pacientes con carcinoma células renales metastásico. El modelo de factores pronósticos más utilizado es el MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)<sup>13</sup>, que incluye cinco variables: tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de tratamiento, índice de Karnofsky, niveles séricos de LDH, hemoglobina y calcio sérico corregido. En función del número de factores presentes, los pacientes se estratifican en riesgo bajo, intermedio o alto.

Estos conocimientos han permitido el desarrollo de nuevos fármacos diana como aquellos de base molecular. En este aspecto, en los últimos 10 años, se ha demostrado que la inactivación de la proteína supresora de tumores de Von Hippel Lindau (VHL) juega un papel crítico en el carcinoma renal de células claras, que es el tumor renal más frecuente. Asimismo, también se sabe que la inactivación de la proteína VHL comporta un aumento en la acumulación del factor de transcripción factor inducido por hipoxia HIF (hypoxia-inducible factor). HIF a su vez, comporta una sobreexpresión de un gran número de genes, incluyendo los que codifican por el factor de crecimiento endotelial vascular VEGF (vascular endothelial growth factor). Así pues, la sobreexpresión de VEGF es una característica en los tumores renales, especialmente en el de células claras y explica la naturaleza altamente angiogénica de estos tumores<sup>14</sup> y que por tanto los fármacos anti-angiogénicos (ITK) sean eficaces en el tratamiento de esta patología.

## BIBLIOGRAFÍA

- IARC. GLOBOCAN 2008. Available from: <http://globocan.iarc.fr/> (Last accessed September 2011).
- IARC. GLOBOCAN 2008. Available from: <http://globocan.iarc.fr/> (Last accessed September 2011).
- American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2012. Atlanta GACS, 2012. Available at <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-031941.pdf>
- Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18 (3): 581-92.
- Atkins MB, Bukowski RM, Escudier BJ, Figlin RA, Hudes GH, Kaelin WG Jr. et al. Innovations and challenges in renal cancer: summary statement from the Third Cambridge Conference. *Cancer* 2009; 115 (10 Suppl.): 2247-51. Iliopoulos O. Molecular biology of renal cell cancer and the identification of therapeutic targets. *J Clin Oncol* 2006; 24 (35): 5593-600.
- Atkins MB, Bukowski RM, Escudier BJ, Figlin RA, Hudes GH, Kaelin WG Jr. et al. Innovations and challenges in renal cancer: summary statement from the Third Cambridge Conference. *Cancer* 2009; 115 (10 Suppl.): 2247-51. Iliopoulos O. Molecular biology of renal cell cancer and the identification of therapeutic targets. *J Clin Oncol* 2006; 24 (35): 5593-600. Linehan WM, Rini, BI, Yang JC. Chapter 93: Cancer of the Kidney. En: In DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editores. *Cancer: Principles and Practice of Oncology* 9ª Ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011, pp. 1161-82.
- Van den Berg and Storkel. Available from: <http://atlas-geneticsoncology.org/Tumors/RenalCell-CarcinID5021.html> (Last accessed September 2011).
- Linehan WM, Rini, BI, Yang JC. Chapter 93: Cancer of the Kidney. En: In DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editores. *Cancer: Principles and Practice of Oncology* 9ª Ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011, pp. 1161-82. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF Jr, Järholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med* 2000; 343 (18): 1305-11.
- NCCN. Kidney Cancer. V.2.2011. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/kidney.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf) (Last accessed September 2011). Ljungberg et al. Guidelines on renal cell carcinoma. Arnhem, NL: European Association of Urology, 2010.
- Green FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG et al. editores. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6ª Ed. New York, NY: Springer, 2002.
- Linehan WM, Rini, BI, Yang JC. Chapter 93: Cancer of the Kidney. En: In DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editores. *Cancer: Principles and Practice of Oncology* 9ª Ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011, pp. 1161-82. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF Jr, Järholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med* 2000; 343(18): 1305-11. SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis, 1975 [Internet] 2008 [Accessed January 11, 2012] Bethesda, MD, Available at <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>
- Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Louie AC. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 1995; 13 (3): 688-96. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, Flaherty LE, Weiss GR, Logan TF et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23 (1): 133-41. NCCN. Kidney Cancer. V.2.2011 [Last accessed September 2011]. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/kidney.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf).
- Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20 (1): 289-96.
- Baldewijns MM, van Vlodrop IJ, Vermeulen PB, Soetekouw PM, van Engeland M, de Bruïne AP. *J Pathol* 2010; 221 (2): 125-38. Sawhney R, Kabbavar F. *Curr Urol Rep* 2008; 9 (1): 26-33.

# Revisión de la evidencia de los ITK empleados en el tratamiento en primera línea del carcinoma de células renales metastásico

**Beatriz Bernárdez**

Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

El problema con el que nos encontramos hoy en día es que no disponemos de ningún biomarcador predictivo pronóstico validado en cáncer de células renales.

A lo largo de esta ponencia voy a hablar de tres Inhibidores de la Tirosin Kinasa: Sorafenib, Sunitinib y Pazopanib. Los tres fármacos han sido aprobados, consecutivamente, entre los años 2005-2009 por la FDA, aunque las indicaciones incluidas por FDA y EMA y el posicionamiento de la NCCN son sutilmente distintas, y todas pueden seleccionarse para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado/metastásico.

Podemos pensar que las diferencias entre las moléculas se centran en que las dianas de actuación sean distintas, pero esto no marca la diferencia, pues las dianas sobre las que actúan estos tres inhibidores y que se relacionan con las vías moleculares cuyas alteraciones se asocian a cáncer renal, son coincidentes<sup>1</sup>. Posiblemente las diferencias en eficacia sean más una cuestión de afinidad o de potencia sobre estos receptores coincidentes. Hay también una mínima diferencia en cuanto a la eliminación de los 3 fármacos, que en ocasiones puede ayudarnos a discriminar entre los tres para evitar alguna interacción.

Si pretendemos comparar la eficacia de Sorafenib, Sunitinib y Pazopanib en primer lugar debemos revisar los estudios pivotaes (estudios en los que se basa la aprobación del fármaco). Estos estudios pivotaes ensayan las tres moléculas frente a comparadores que no coinciden en los tres inhibidores y cuya población diana es diferente en cada uno de ellos.

## **SORAFENIB:**

Comparador: placebo.

Población diana: población previamente tratada con citoquinas (interferon o interleuquina).

El Sorafenib consigue una PFS, una supervivencia libre de progresión, de aproximadamente 5,9 meses frente a 2,8 meses con placebo.

## **SUNITINIB:**

Comparador: interferon.



*Beatriz Bernárdez.*

Población diana: pacientes naïve (sin tratar).

Sunitinib demuestra una PFS de 11,9 meses y una supervivencia global de 26,4 meses comparada con los 21 meses que se obtienen con Interferón.

## **PAZOPANIB:**

Comparador: placebo.

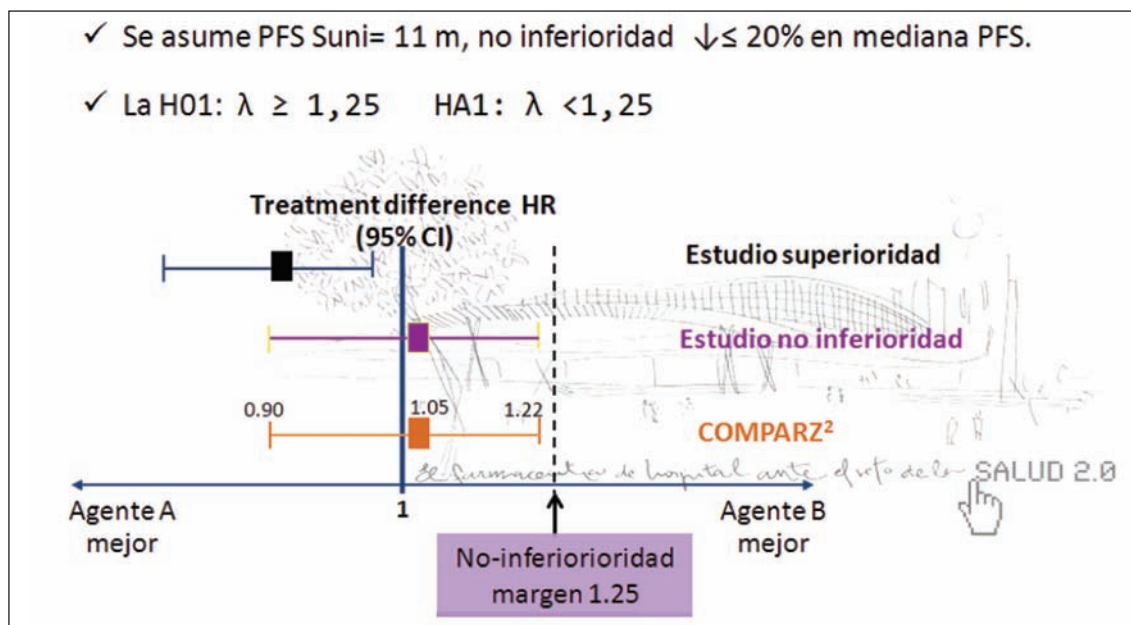
Población diana: ambas poblaciones: pacientes tratados previamente con citoquinas (46%) y pacientes naïve (54%).

Con pazopanib la PFS alcanzada es 9,2 meses pero si nos referimos solamente a los pacientes naïve la PFS alcanza 11,1 meses.

Existen otros inhibidores que se han estudiado en 1ª Línea y muy recientemente se ha desestimado por la FDA el Tivozanib, que teniendo buenos resultados en PFS, no los obtiene en supervivencia global muy probablemente debido a un diseño subóptimo, como se reflexiona en la editorial del JCO.

Por tanto nos encontramos con dos Inhibidores Tirosin Kinasa en pacientes naïve que vamos a poder elegir.

¿Qué criterios nos van a ayudar en nuestra decisión de utilizar Sunitinib o Pazopanib? En esta elección nos ayuda-



Estudio no inferioridad COMPARZ. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J et al. Pazopanib versus Sunitinib in metastatic renal carcinoma. *N Engl J Med* 2013; 369 (8): 722-31.

rán, además de los criterios de eficacia que podemos valorar también los criterios de seguridad.

El estudio COMPARZ<sup>5,6</sup> publicado en agosto de 2013 en el *New England Journal of Medicine*<sup>6</sup> tiene como objetivo primario del estudio comparar la mediana de PFS (Supervivencia Libre de Progresión) observada con pazopanib y sunitinib, valorada por observadores independientes, mediante un diseño jerárquico para las hipótesis de no inferioridad y superioridad. El estudio estaba diseñado para proporcionar evidencia para rechazar la hipótesis nula  $H_{01}: \lambda \geq 1,25$  (superioridad de sunitinib) en favor de la hipótesis alternativa  $H_{A1}: \lambda < 1,25$  (no inferioridad de pazopanib), donde  $\lambda$  es el cociente (hazard ratio) entre la tasa de riesgo de progresión con pazopanib (numerador) y la tasa de riesgo de progresión con sunitinib (denominador). El estudio tenía un poder del 80% para detectar la no inferioridad de pazopanib frente a sunitinib en estas condiciones.

Para confirmar este objetivo, se estimó que eran precisos 631 eventos con 876 pacientes. Finalmente el estudio COMPARZ incluyó 1.110 pacientes. De ellos 927 formaron parte del estudio principal (VEG108844) y el resto fueron incluidos en el subestudio (VEG113078), realizado en pacientes asiáticos, por exigencia de las autoridades reguladoras de China, Taiwán y Corea del Sur. El diseño de este subestudio era exactamente igual al del estudio principal, salvo en el momento de obtención de los parámetros de coagulación era diferente y no incluía cuestionarios de calidad de vida relacionados con la salud.

Para calcular el tamaño de la muestra se establecieron una serie de asunciones en cuanto a porcentaje de pacientes que saldrían del estudio, basado en los datos disponibles hasta la fecha, viéndose una vez el estudio estaba en marcha, que era mayor en ambos brazos, por lo que se necesitaría más

tiempo o más pacientes para llegar a tener los 631 eventos necesarios para analizar los datos.

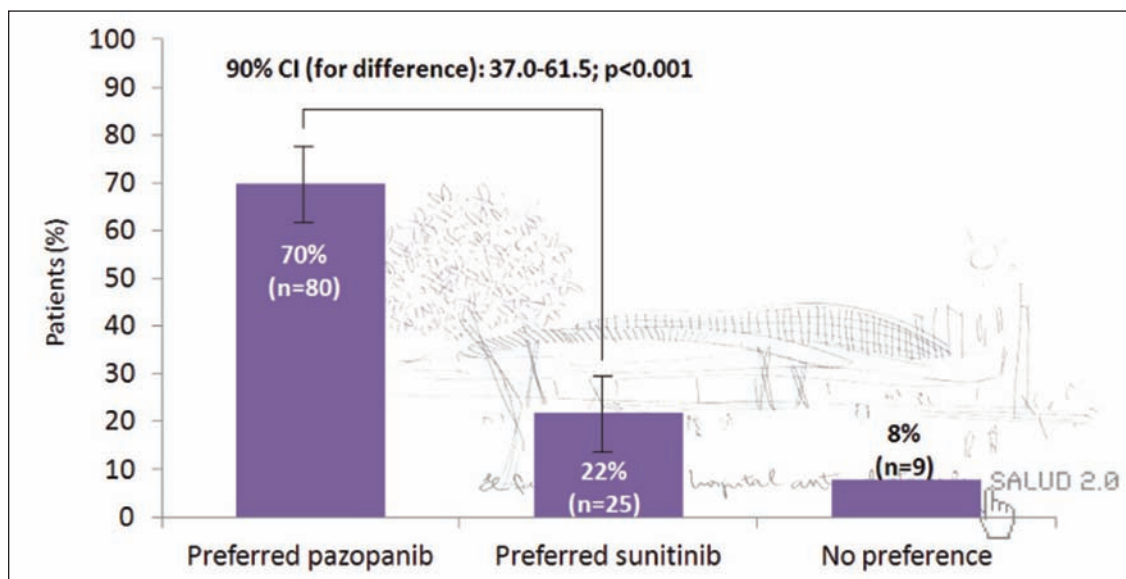
En el estudio se demuestra la hipótesis alternativa para el objetivo principal, demostrando la no inferioridad de la SLP de pazopanib respecto a la de sunitinib. Las medianas de Supervivencia Libre de Progresión fueron de 8,4 meses (8,3;10,9) para pazopanib y de 9,5 meses (8,3;11,1) para sunitinib. El cociente (hazard ratio) entre la tasa de riesgo de progresión con pazopanib (numerador) y la tasa de riesgo de progresión con sunitinib (denominador) fue de 1,05 (intervalo de confianza del 95%: 0,90-1,22). Por tanto, el límite superior de dicho intervalo fue inferior a 1,25, por lo que se rechaza la hipótesis nula y se confirma la alternativa (no inferioridad de pazopanib respecto a sunitinib), en las condiciones previstas en el diseño estadístico.

Se realizó un análisis intermedio de la supervivencia global que fue de 28,4 meses para pazopanib y 29,3 meses para sunitinib, resultados con una diferencia que no fue estadísticamente significativa (hazard ratio = 0,91, intervalo de confianza del 95% = 0,76-1,08,  $p = 0,275$ ).

La tasa de respuestas valorada por observadores independientes mediante los criterios RECIST 1.0 [13] fue significativamente superior para pazopanib que para sunitinib (31% vs. 25%,  $p = 0,032$ ). La tasa de progresiones fue de 17% para pazopanib vs. 19% para sunitinib. El 13% y 12% de los pacientes tratados con pazopanib y sunitinib no fueron evaluables para respuesta<sup>6</sup>.

Este estudio será la base para la elección del tratamiento basada en criterios clásicos de eficacia y seguridad.

También se presentó recientemente (ASCO 2012) el estudio PISCES<sup>7</sup>, cuyo objetivo principal era analizar la preferencia de los pacientes, un objetivo hasta ahora bastante innovador.



Fuente: Escudier B, Porta C, Bono P, de Giorgi U, Parikh O, Hawkins R et al. Patient preference between pazopanib (Paz) and sunitinib (Sun): Results of a randomized double-blind, placebocontrolled, cross-over study in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) — PISCES study, NCT 01064310. *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl.; abstract 4502). ASCO 2012.

Se incluyeron 168 pacientes con 2 brazos de tratamiento que siguieron dos secuencias diferentes. El primer subgrupo comenzó tratamiento de 10 semanas con Pazopanib, seguido de dos semanas de “lavado”, y a continuación otras 10 semanas con Sunitinib. El segundo subgrupo comenzó el tratamiento con 2 ciclos habituales de Sunitinib (cuatro semanas con dos de descanso cada ciclo) y a continuación tratamiento con Pazopanib diez semanas.

Una vez finalizadas las 2 secuencias de tratamiento cada uno de los pacientes rellenó un formulario en el que indicaban sus preferencias. Los grupos estaban bien balanceados y el resultado fue que un 70% de los pacientes preferían Pazopanib frente a un 22% de los pacientes que eligieron Sunitinib. Hasta ahora no era habitual realizar estudios que se basen en la preferencia del paciente.

Tenemos por tanto datos de eficacia, de seguridad, toxicidad y preferencia del paciente en 1ª Línea de tratamiento del CCRm pero queda pendiente evaluar en profundidad y tener datos de secuenciación, si bien hay ya algunos estudios como el AXIS<sup>8</sup> (que compara Axitinib frente a Sorafenib en 2ª Línea tras una 1ª Línea de ITK) y el RECORD-3<sup>9</sup> (que compara las secuencias Sunitinib-Everolimus frente a Everolimus-Sunitinib).

Otro problema con el que nos encontramos hoy en día es que no disponemos de ningún biomarcador predictivo pronóstico validado en cáncer de células renales.

## CONCLUSIONES

1. Tenemos una primera línea para elegir: Sunitinib o Pazopanib, una selección que basamos en la eficacia, la toxicidad y la preferencia del paciente.

2. En un futuro posiblemente vayamos incorporando nuevos mecanismos de acción que nos permitan manejar mejor las resistencias (multi-ITK, Anti PD-1).

3. Resulta fundamental la incorporación de biomarcadores que nos posibilite el poder conocer mejor la biología del tumor.

Una última reflexión. Los farmacéuticos estamos muy cerca de los ITKs y nos interesan y estamos obligados a adaptarnos al conocimiento de la biología molecular así como de los mecanismos de acción de los fármacos y sus toxicidades e interacciones para ayudar a mejorar el manejo en beneficio de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Rini BI. Metastatic Renal Cell Carcinoma: Many Treatment Options, One Patient. *JCO* 2009; 27(19): 3225-34.
- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *JCO* 2009; 27(20): 3312-8.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S et al. Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alfa in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *JCO* 2009 (22); 27: 3584-90.
- Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH et al. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. *JCO* 2010; 28(6): 1061-8.
- Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J et al. Pazopanib versus Sunitinib in metastatic renal carcinoma. *N Engl J Med* 2013; 369 (8): 722-31.
- Suplemento de: Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 722-31.
- Escudier BJ, Porta C, Bono P, De Giorgi U, Parikh O, Hawkins RE et al. Patient preference between pazopanib (Paz) and sunitinib (Sun): Results of a randomized double-blind, placebocontrolled, cross-over study in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)—PISCES study, NCT 01064310. *J Clin Oncol* 2012; 30: (Suppl.; abstr CRA4502).
- Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin P, Szczylik C, Hutson TE et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1931-9.
- Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG et al. Record-3: Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus (EVE) and second-line sunitinib (SUN) versus first-line SUN and second-line EVE in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2013; 31: (Suppl.; abstr 4504).

# Manejo de efectos adversos asociados a ITKs en primera línea de mRCC: punto de vista del farmacéutico

**Jordi Ginés**

Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca

Actualmente, aprobados por la EMA, tenemos dos ITKs en primera línea, que son Sunitinib y Pazopanib y disponemos de un ensayo clínico comparativo directo entre ambos (estudio COMPARZ), con pacientes tratados con pazopanib 800 mg de forma continua o con el esquema de Sunitinib 50 mg vía oral cuatro semanas, seguido de dos semanas de descanso.



*Jordi Ginés*

Como ya sabemos, es muy importante y lo debe conocer el paciente, que para obtener una eficacia óptima, estos fármacos deben administrarse a dosis plenas, es decir, a la máxima dosis posible y con la mayor duración de tratamiento posible, lo que requiere un manejo efectivo de los efectos adversos. Esta triada nos va a dar una eficacia óptima en el uso de estos medicamentos.

Además, conocemos que en algunos de ellos existen potenciales biomarcadores de eficacia y que coinciden con determinados efectos adversos. Por ejemplo, es posible que los pacientes con síndrome mano-pie presenten una mediana de supervivencia mayor que aquellos que no padecen esta sintomatología<sup>1</sup>. Del mismo modo, es relevante el papel del hipotiroidismo subclí-

nico, como muestra un estudio en pacientes que fueron tratados con Sunitinib y Sorafenib en el que se medía la TSH cada dos semanas. Cuando ésta estaba por encima de 3,77 mUI/ml, los pacientes también presentaron una supervivencia mayor. Por lo tanto, el incremento de la TSH en los dos primeros meses de tratamiento podría constituir un factor predictivo de supervivencia<sup>2</sup>.

Actualmente, aprobados por la EMA, tenemos dos ITKs en primera línea, que son sunitinib y pazopanib, y acaba de publicarse en el NEJM el artículo que trata sobre un ensayo clínico comparativo directo entre ambos (ensayo COMPARZ)<sup>3</sup>, con pacientes tratados con pazopanib 800 mg al día de forma continua o sunitinib 50 mg al día vía oral cuatro semanas, seguido de dos semanas de descanso. En lo que corresponde a la duración del tratamiento y los ajustes de dosis, la mediana de duración del tratamiento con pazopanib fue de 8 meses y con sunitinib de 7,6; siendo el porcentaje de pacientes que precisaron reducción de dosis de 44% versus 51%, respectivamente. Por último, la discontinuación del tratamiento debido a efectos adversos fue del 24% para pazopanib y del 20% con sunitinib. Estas discontinuaciones fueron, en el caso del pazopanib, debidas principalmente a la elevación de enzimas hepáticas, y en el caso del sunitinib a toxicidad hematológica y fatiga. En cuanto a las reducciones de dosis de ambos fármacos, debemos tener en cuenta estas recomendaciones: pazopanib hay que descenderlo en fracciones de 200 mg, es decir, empezar con 800 mg, bajar a 600 mg y luego a 400 mg, con dos excepciones claras: 1) en pacientes que presenten una insuficiencia hepática moderada, que hay que iniciarlo con 200 mg/día, y 2) cuando se administre conjuntamente con un inhibidor potente de CYP3A4, en el que hay que disminuir la dosis a 400 mg/día<sup>4</sup>. Sunitinib hay que disminuirlo en fracciones de 12,5 mg, desde 50 mg a 37,5 y 25, respectivamente<sup>5</sup>.

<b>COMPARZ</b> Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J et al. Pazopanib <i>versus</i> Sunitinib in metastatic renal carcinoma. <i>N Eng J Med</i> 2013; 369 (8): 722-31 <sup>3</sup> Sunitinib vs Pazopanib Cálculo del NNH			
Efecto adverso	Sunitinib	Pazopanib	NNH
↑ALT	43% 5% (grado 3-4)	60% 17% (grado 3-4)	6 8
Fatiga	63% 18% (grado 3-4)	55% 11% (grado 3-4)	12 14
Síndrome mano-pie	50% 12% (grado 3-4)	29% 6% (grado 3-4)	4-5 18
Hipotiroidismo	24%	12%	8-9
Trombocitopenia	78% 22% (grado 3-4)	41% 4% (grado 3-4)	2-3 5-6

NNH: Número de pacientes que hay que tratar con un fármaco en lugar de con el otro para que un paciente sufra el efecto adverso.

En cuanto a la toxicidad evaluada en el ensayo COMPARZ, hay que resaltar que los efectos secundarios más frecuentes fueron la hipertensión, la diarrea, la fatiga y las náuseas. Pero se observaron diferencias significativas entre ambos fármacos, encontrando las siguientes: sunitinib presenta mayor incidencia de síndrome mano-pie, fatiga y mucositis grados 3-4; mientras que pazopanib presenta más cambios de coloración de pelo, alopecia y pérdida de peso. En cuanto a la toxicidad hematológica y otras anomalías de laboratorio, sunitinib presenta mayor toxicidad, ya sea anemia, linfopenia, trombocitopenia o neutropenia, todas ellas estadísticamente significativas en cuanto a grados 3-4. Por contra, pazopanib presentó una mayor incidencia (grados 3-4) de elevación de transaminasas y fosfatasa alcalina<sup>3</sup>.

### ¿QUÉ HAY QUE HACER CON ESTOS FÁRMACOS EN CASOS DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA O RENAL?

*En el caso de pazopanib*, la dosis de inicio, con independencia de los valores de las transaminasas, viene determinada por la bilirrubina. Si la función hepática es normal o existe una insuficiencia hepática leve [bilirrubina  $\leq 1,5$  x Límite Superior Normal (LSN)], se inicia con la dosis normal, de 800 mg/día; si existe una insuficiencia hepática moderada (bilirrubina  $1,5-3$  x LSN), empezaremos con 200 mg y no estaría recomendado para valores de bilirrubina  $> 3$  x LSN<sup>4</sup>.

En caso de insuficiencia renal, no hay que ajustar dosis para aclaramiento de creatinina  $> 30$  ml/min y se recomienda en la ficha técnica precaución si éste es  $< 30$

ml/min, al no tener experiencia con pazopanib en esta población de pacientes<sup>4</sup>.

*En el caso del sunitinib*, la insuficiencia hepática viene determinada por el Child-Pugh. Para Child-Pugh clases A y B, es decir, en el caso de insuficiencia hepática leve no hay que modificar dosis, y en el caso de insuficiencia hepática severa, Child-Pugh C, no se puede recomendar su uso<sup>5</sup>.

En situaciones de insuficiencia renal no es necesaria la reducción de dosis, ni en el caso de pacientes con insuficiencia renal leve o grave, ni en pacientes con enfermedad renal terminal ni en hemodiálisis<sup>5</sup>.

Otro aspecto importante es la monitorización de la función hepática, que está también determinada por las transaminasas y la bilirrubina. Esta difiere en la ficha técnica de ambos fármacos.

Para pazopanib se recomienda la monitorización antes de iniciar el tratamiento y en las semanas 3, 5, 7 y 9 de tratamiento, después en el tercer y cuarto mes, y según esté clínicamente indicado, y seguir de forma periódica. Esta recomendación sustituye en ficha técnica (mayo 2013) a la anterior, pues antes se aconsejaba hacer la monitorización antes de iniciar el tratamiento y al menos una vez cada cuatro semanas durante los primeros cuatro meses y después de forma periódica. El objetivo de ello no es otro que el detectar lo antes posible la hepatotoxicidad<sup>4</sup>.

En el caso de sunitinib, se recomienda antes de iniciar el tratamiento, durante cada ciclo de tratamiento y cuando esté clínicamente indicado<sup>5</sup>.

Lo que no ha cambiado es el algoritmo de decisión de cómo hay que actuar ante una elevación de los enzimas hepáticos en el tratamiento con pazopanib. Los pacientes con elevaciones aisladas de transaminasas  $\leq 8$  x LSN

pueden continuar el tratamiento con pazopanib con una monitorización semanal de la función hepática hasta que las transaminasas vuelvan al Grado 1 o a la situación inicial. Cuando las transaminasas son  $> 8 \times$  LSN se debe interrumpir el tratamiento con pazopanib hasta que vuelvan al Grado 1 o a la situación inicial. Si el beneficio potencial de reiniciar el tratamiento con pazopanib se considera mayor que el riesgo de hepatotoxicidad, se debe reiniciar el tratamiento con pazopanib con una dosis reducida (dosis de 400 mg) y revisar los análisis del suero hepático semanalmente durante 8 semanas. Si después de reiniciar el tratamiento con pazopanib se repiten las elevaciones de transaminasas  $> 3 \times$  LSN, se debe interrumpir el tratamiento. Finalmente, en el caso de que el nivel de las transaminasas sea  $> 3 \times$  LSN y, además, coincida con un nivel de bilirrubina  $> 2 \times$  LSN, habría que realizar un fraccionamiento de la bilirrubina. Si la bilirrubina directa (conjugada) es  $> 35\%$  de la bilirrubina total, se debe interrumpir el tratamiento con Pazopanib<sup>4</sup>.

En cuanto a las interacciones, hay que destacar la interacción de pazopanib con simvastatina, pues el uso conjunto de ambos fármacos aumenta el riesgo de elevación de las transaminasas. Ante esta dupla de fármacos, se recomienda precaución y estrecha vigilancia. Si se incrementan los niveles de las transaminasas hay que interrumpir la simvastatina. Con respecto al uso de otras estatinas, los datos son insuficientes, aunque no se puede descartar que pazopanib afecte a la farmacocinética de las mismas<sup>4,6</sup>.

## ¿QUÉ HAY QUE HACER EN EL CASO DE HIPERTENSIÓN (HTA)?

Con el uso de pazopanib, se recomienda control de tensión arterial al inicio y una monitorización estre-

cha. El 40% de los casos de HTA aparecen antes del día 9 y el 90% de los casos aparecerán en las 18 primeras semanas de tratamiento<sup>4</sup>.

Con sunitinib también se recomienda control de tensión semanal las primeras 6 semanas de tratamiento y después cada dos o tres semanas. De hecho, el control de la HTA con fármacos antihipertensivos y la interrupción temporal del tratamiento suele ser suficiente y raramente se suele requerir una reducción de la dosis. El objetivo principal es mantener la tensión arterial por debajo de 140/90 mm Hg, teniendo que suspender el uso del fármaco si ésta se sitúa por encima de 200/110 mm Hg<sup>5,7</sup>.

En cuanto a la toxicidad cardíaca, se recomienda hacer una valoración cardiológica previa, con electrocardiograma y monitorización basal de la FEVI antes de iniciar el tratamiento. Durante el tratamiento se aconseja monitorizar la FEVI, al menos cada tres meses, y suspender el tratamiento si aparece sintomatología de insuficiencia cardíaca congestiva y tratar con diuréticos, IECAs y betabloqueantes. Se ha de interrumpir el tratamiento o reducir dosis en pacientes sin clínica de insuficiencia cardíaca congestiva, pero con valores de FEVI  $< 50\%$  o con descensos  $> 20\%$  respecto a los valores basales<sup>4,7</sup>.

## OTROS EFECTOS SECUNDARIOS

El síndrome de mano-pie es más frecuente con sunitinib y aparece generalmente a las 3 o 4 semanas de iniciar el tratamiento. Es algo distinta a la eritrodismestesia palmo-plantar que aparece con la quimioterapia tradicional que cursa con aparición de lesiones más localizadas e hiperqueratósicas (callos y pseudoverrugas)<sup>3,7</sup>. También son frecuentes la parestesia, el hormigueo y el

## COSTE FARMACOLÓGICO

Basado en los datos del COMPARZ\*

	Pazopanib	Sunitinib	Diferencia
Coste/día	87,32 €	108 € (162 €/día 28 días + 0 €/día 14 días)	
Coste/ciclo (6 semanas)	3.667,38 €	4.536,18 €	-868,81 € (↓19,2%)
Coste tratamiento según duración mediana del tratamiento (COMPARZ)*	8 meses 20.956,44 €	7,6 meses 23.976,97 €	-3.020,53 € (↓13%)

Costes obtenidos de BotPlus, del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos y expresados como (PVL-deducción 7,5%) + IVA según RDL 08/2010 (último acceso: 1 de enero de 2014).

Se consideró un mes = 30 días.

\*Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J et al. Pazopanib *versus* Sunitinib in metastatic renal carcinoma. *N Engl J Med* 2013; 369 (8): 722-31.

SELECCIÓN ITKs CCRm 1.ª línea	
<b>Sunitinib</b>	<b>Pazopanib</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor experiencia de uso</li> <li>• &gt; 4.500 pacientes tratados “Acceso expandido”</li> <li>• Evidencia de largos “supervivientes”</li> <li>• EC pivotal con mayor “n”</li> <li>• Evidencia de respuesta en líneas posteriores tras fallo al mismo (axitinib, everolimus)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EC fase III demuestra No Inferioridad con respecto a sunitinib</li> <li>• Se empiezan a observar largos “supervivientes”</li> <li>• Mejor perfil tóxico</li> <li>• Mejor calidad de vida</li> <li>• Menor coste</li> </ul>



entumecimiento. Se recomiendan medidas preventivas, consulta al podólogo, protección solar, ropa ligera y no apretada, calzado ancho y flexible, y también puede ser útil tomar sunitinib por la tarde, para alcanzar los mayores niveles plasmáticos por la noche, que es cuando los pacientes suelen estar menos activos. En el caso de grado 3, lo conveniente es interrumpir el tratamiento durante 7 días hasta volver al grado 0-1 y después reiniciar con una dosis inferior y escalar si no recurre la toxicidad<sup>5,7</sup>.

El hipotiroidismo también es más frecuente con Sunitinib, pudiendo aparecer de forma temprana o tardía. Es muy importante realizar un control de la función tiroidea basal y cada 2-3 meses, y monitorizar síntomas que puedan hacer sospechar del mismo, es decir, si el paciente se queja de fatiga, anorexia, edema, retención de líquidos o intolerancia al frío<sup>5,7</sup>. Se debería iniciar con hormonas tiroideas si la TSH está por encima de 10 en el día 1 de dos ciclos consecutivos y/o aparecen síntomas típicos de hipotiroidismo. Normalmente, se utiliza la levotiroxina, entre 25 y 50 microgramos/día, ajustando la dosis cada 6 u 8 semanas, con el objetivo de mantener los niveles de TSH entre 0,5 y 2,5 mU/l. Con este tratamiento, no es habitual tener que interrumpir o reducir la dosis de sunitinib<sup>5,7</sup>.

En lo que corresponde a la diarrea, que puede ser irregular, deben adoptarse las medidas preventivas clásicas. Son útiles fármacos como la loperamida o el racecadotril. Para ambos fármacos, en el caso de diarrea grado 3-4, habrá que reducir la dosis hasta que cese el efecto secundario o la toxicidad disminuya a grado 1 y, posteriormente, re-escalar a dosis plenas en caso de recuperación completa<sup>7</sup>.

La fatiga también suele aparecer en la segunda o la tercera semana y empeorar en la tercera o la cuarta en caso de sunitinib y puede mejorar en las semanas de descanso, sobre todo en pacientes con baja carga tumoral. Existe un mayor riesgo de que aparezca en pacientes mayores, frágiles, obesos y con alta carga tumoral<sup>7</sup>. Habría que valorar otras causas que puedan provocarla como: hipotiroidismo, dolor, anemia, depresión, insomnio, etc. Es aconsejable que el

paciente descanse, haga siestas y ejercicio suave, que reciba terapias de apoyo y en el caso en el que la calidad de vida se vea enormemente comprometida (grados 3-4), se debería reducir la dosis<sup>7</sup>.

Respecto a los alimentos, pazopanib debe tomarse sin alimentos, al menos dos horas antes o una hora después de las comidas, mientras que sunitinib puede administrarse tanto con como sin alimentos<sup>4,5</sup>.

En el ámbito de las interacciones farmacológicas habrá que prestar especial atención a los inductores e inhibidores potentes de CYP3A4 y a aquellos fármacos que prolongan el intervalo QT (riesgo de arritmias y *torsade de pointes*)<sup>4,5,7</sup>.

En cuanto a la calidad de vida, en el ensayo COMPARZ<sup>3</sup>, ésta se evaluó durante los doce primeros meses de tratamiento, en base a cuatro cuestionarios. Los dos objetivos principales de calidad de este estudio fueron la valoración del cuestionario FACIT-F y los efectos secundarios relacionados con el tratamiento. De 14 ítems totales, 11 favorecieron en el estudio a pazopanib. La fatiga es menor con pazopanib, y esto corresponde al cambio medio ajustado respecto al valor basal.

En referencia al uso de recursos médicos, se encontraron diferencias estadísticamente significativas favorables a pazopanib en dos indicadores: menos consultas telefónicas mensuales y menos visitas de urgencia oncológicas<sup>3</sup>.

Por último, mencionaremos el estudio PISCES<sup>8</sup>, que tenía como misión fundamental observar si estas diferencias en el perfil tóxico de ambos fármacos son realmente significativas o no para los pacientes. Es un estudio aleatorizado, doble-ciego y cruzado, cuya duración fue de 22 semanas. Los pacientes recibían pazopanib durante 10 semanas, se realizaba un lavado y luego se cambiaba a sunitinib, o viceversa. El objetivo primario del estudio fue conocer la preferencia del paciente entre los dos fármacos y también se les preguntaba cuál era el motivo de la elección. También tenía otros objetivos secundarios, como eran los efectos secundarios o la calidad de vida. En



cuanto al objetivo principal, el 70% de los pacientes prefirieron pazopanib, el 22% sunitinib y el 8% no manifestó preferencias. Los investigadores asumieron que una diferencia igual o superior al 20% de preferencia entre un tratamiento u otro debería ser considerada como clínicamente relevante viéndose una diferencia mucho mayor. Se comparó la preferencia del paciente con la preferencia del clínico, dado que algunos efectos adversos asintomáticos podían pasar desapercibidos para el paciente, pero que para el médico pueden llegar a ser importantes. Los resultados obtenidos fueron muy parecidos y consistentes a los obtenidos con los pacientes. En este caso, el 60% de los oncólogos se decantaron por pazopanib frente al 21% por sunitinib.

En relación al aspecto económico, si tenemos en cuenta la duración del tratamiento observada en el ensayo para ambos fármacos, el ahorro sería superior a los 3.000 € por cada paciente tratado. Según un estudio que recoge el impacto presupuestario de la introducción de pazopanib en el tratamiento de primera línea del cáncer renal metastásico en España, el ahorro por paciente al año derivado del tratamiento con pazopanib *vs* sunitinib, teniendo en cuenta tanto los costes farmacológicos (8 ciclos de tratamiento) como los costes derivados del manejo de los eventos adversos, podría estimarse alrededor de los 7.200 €<sup>9</sup>.

Para terminar, y a modo de resumen, podemos decir que actualmente con sunitinib disponemos de más experiencia de uso, con más de 4.500 pacientes tratados en el programa de “uso expandido”<sup>10</sup>, tenemos constancia de pacientes “largos supervivientes” y evidencia de respuestas posteriores tras fallo al mismo (axitinib o everolimus).

Sin embargo, con pazopanib tenemos un ensayo clínico fase III que demuestra no inferioridad respecto a sunitinib, se empiezan a observar pacientes

“largos supervivientes”, presenta un mejor perfil tóxico, proporciona mayor calidad de vida y tiene un coste menor.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Michaelson MD, Cohen DP, Li S, Motzer RJ, Escudier B, Barrios CH et al. Hand-foot syndrome (HFS) as a potential biomarker of efficacy in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treated with sunitinib (SU). *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl. 7; abstract 320).
2. Schmidinger M, Vogl UM, Bojic M, Lamm W, Heinzl H, Haitel A et al. Hypothyroidism in patients with renal cell carcinoma: blessing or curse? *Cancer* 2011; 117 (3): 534-44.
3. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J et al. Pazopanib *versus* sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Eng J Med* 2013; 369 (8): 722-31.
4. Ficha técnica Pazopanib. [www.agemed.es](http://www.agemed.es)
5. Ficha técnica Sunitinib. [www.agemed.es](http://www.agemed.es)
6. Xu CF, Xue Z, Bing N, King KS, McCann LA, de Souza PL et al. Concomitant use of pazopanib and simvastatin increases the risk of transaminase elevations in patients with cancer. *Ann Oncol* 2012; 23 (9): 2470-1.
7. Lainez N, García-Donas J. Manejo de los fármacos anti-diana en cáncer renal. Proyecto Pro-TECT2. SOGUG (Grupo Español de Oncología Genitourinaria) 1ª Edic. Madrid. You & US, 2011.
8. Escudier B, Porta C, Bono P, de Giorgi U, Parik O, Hawkins R et al. Patient preference between pazopanib (Paz) and sunitinib (Sun): Results of a randomized double-blind, placebocontrolled, cross-over study in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)—PISCES study, NCT 01064310. *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl.; abstract 4502). ASCO 2012.
9. Villa G, Hernández-Pastor LJ. Budget impact analysis of firstline treatment with pazopanib for advanced renal cell carcinoma in Spain. *BMC Cancer* 2013; 13 (1): 399 (Epub ahead of print).
10. Gore ME, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason GA, Oudard S et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol* 2009; 10 (8): 757-63.

## ENTREVISTA A NATÀLIA CREUS



“La decisión quirúrgica debería optimizar la función renal a largo plazo así como maximizar la supervivencia libre de enfermedad”

**P. ¿Cuáles son los factores que influyen para realizar un diagnóstico temprano del carcinoma de células renales?**

Los pacientes con carcinoma de células renales (CCR) normalmente presentan una masa sospechosa que afecta el riñón y que se visualiza cuando se hace un estudio radiográfico, normalmente un TAC. Con el creciente uso de técnicas de imagen (abdominales/pélvicas), la detección incidental del CCR ha aumentado. Los principales motivos de consulta que llevan a una detección de una masa renal son hematuria, una masa en el flanco o dolor en el flanco.

**P. ¿En base a qué criterios se realiza nefrectomía para tratar un cáncer de células renales?**

La resección quirúrgica es la base del tratamiento del CCR. Las dos principales opciones quirúrgicas son la nefrectomía radical o la nefrectomía parcial, con sus riesgos y beneficios asociados. La decisión quirúrgica debería optimizar la función renal a largo plazo así como maximizar la supervivencia libre de enfermedad.

**P. ¿Por qué la quimioterapia convencional no ha tenido mucho éxito en el tratamiento de carcinoma metastásico de células renales?**

El tratamiento adyuvante después de la nefrectomía no juega un papel en este tipo de tumor. Ningún tratamiento sistémico ha demostrado una reducción en el riesgo de recaída. El seguimiento estrecho del paciente post cirugía es el tratamiento estándar en la actualidad, así como ofrecer la inclusión en ensayos clínicos, por ejemplo como los que se están llevando a cabo con los nuevos fármacos diana.

**P. ¿Qué papel juegan hoy día la inmunoterapia: interferon o interleuquina?**

Si bien el Interferon y la Interleuquina se utilizaron en el tratamiento adyuvante del CCR, los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados llevados a cabo comparando el tratamiento adyuvante con ifn-alfa, il-2 a dosis altas, o combinaciones de citoquinas con sólo observación, no demostraron diferencias en el tiempo hasta la recaída ni una mejora en la supervivencia con el tratamiento adyuvante.

**P. ¿En qué medida fármacos antiangiogénicos como Pazopanib han supuesto un avance de eficacia en tumores de riñón con metástasis?**

El CCR metastásico (estadio IV) es una de las patologías más quimioresistentes, con una supervivencia a los 5 años de menos del 25%. Los nuevos fármacos dirigidos han mejorado los resultados de este tipo de pacientes, llegando casi a unos 2 años la supervivencia mediana en dicha enfermedad. Se está trabajando para definir cuál es la óptima secuencia de administración y su posición en el algoritmo terapéutico.

**P. ¿Por qué el tratamiento adyuvante en el cáncer de células renales no está indicado en pacientes que tengan afectación ganglionar o resección incompleta?**

El tratamiento adyuvante, hasta hoy en día, no se ha demostrado que confiera beneficio ni en disminución de recaídas ni en aumento de la supervivencia.

## ENTREVISTA A BEATRIZ BERNÁRDEZ



“A los criterios de eficacia y toxicidad, posiblemente tengamos que añadir el criterio de preferencia del paciente a la hora de seleccionar un tratamiento”

**P. ¿Qué interacciones farmacológicas más importantes tienen los inhibidores de tirosin quinasa?**

Los inhibidores tirosin quinasa presentan interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas relevantes. Sorafenib, Sunitinib y Pazopanib prolongan el QTc, por tanto debe evitarse el uso concomitante de fármacos con alto riesgo de prolongación del QTc tales como cisaprida, fluoxetina, citalopram o escitalopram o ciprofloxacino que son de uso común en el paciente oncológico y otros, no tan frecuentes, como quetiapina, sulpiride o sotalol. Los tres fármacos se metabolizan por el CYP3A4, pero mientras que Sunitinib y Pazopanib sufren alteraciones importantes del AUC cuando se utilizan concomitantemente con inductores o inhibidores potentes del CYP3A4, el Sorafenib solo se altera por inductores potentes y sin embargo no sufre alteraciones del AUC con inhibidores potentes. El Pazopanib es sustrato de la glicoproteína P (ABCB1) y de ABCG2 y es sensible, fundamentalmente, a los inhibidores como: pantoprazol, atorvastatina o verapamilo. Esta interacción no es extrapolable a los otros inhibidores tirosin quinasa. Sorafenib es inhibidor de la vía de la glucoronidación, por tanto se puede inhibir el metabolismo del SN-38, principal metabolito activo del irinotecan, llegando a duplicar su AUC. Se cree que Sorafenib y Sunitinib

podrían inhibir el metabolismo del paracetamol y se ha comunicado algún caso de hepatotoxicidad fatal con Sunitinib en pacientes que tomaban paracetamol, por ello parece prudente extrapolar la recomendación sobre el imatinib, de que aquellos pacientes que están tomando estos inhibidores tirosin quinasa no deben exceder los 1.300 mg/día de paracetamol.

**P. ¿Qué criterios se tienen en cuenta para seleccionar el inhibidor tirosina quinasa a la hora de tratar a un paciente con cáncer renal metastásico?**

Los criterios para seleccionar un tratamiento oncológico actualmente son la eficacia y la toxicidad esperada.

**P. ¿Cuál es el endpoint primario del estudio COMPARZ, que concluye que Pazopanib tiene similar eficacia que Sunitinib pero con un perfil de seguridad y calidad de vida favorables a Pazopanib?**

El estudio Comparz publicado en agosto en el New England Journal of Medicine tiene como objetivo principal analizar la supervivencia libre de progresión, es un estudio de no inferioridad. Así se estableció un margen de no inferioridad fijado en 1,25 que subrayaba que dos fármacos iguales van a tener un HR de 1.

**P. ¿Qué utilidad en la práctica diaria tienen los estudios la “preferencia” del paciente en cáncer renal metastásico y en oncología, en general?**

Hasta la publicación del estudio PISCES\* no disponíamos de estos estudios en la elección de un fármaco de primera línea en el cáncer renal metastásico. El objetivo principal es la preferencia de los pacientes, y el 70% prefieren Pazopanib. Es por ello que posiblemente a los criterios antes mencionados de eficacia y toxicidad, tengamos que añadir el criterio de preferencia del paciente a la hora de seleccionar un tratamiento.

**P. ¿En qué medida es importante tener en cuenta la secuencia tras la 1ª línea tras ver que en el Estudio COMPARZ la supervivencia global ha sido similar en ambos brazos sin conocer los fármacos con que se han tratado los pacientes en 2ª Línea y posteriores?**

Yo creo que mucho, porque hasta ahora los estudios no han sido diseñados para tener potencia para conocer estos resultados. Como bien dices, en el estudio COMPARZ, esas líneas no se conocen, la supervivencia global es un objetivo secundario y las secuencias son por tanto imposibles de valorar. Que no haya diferencia en la supervivencia global es sólo atribuible a los fármacos ensayados,

\*Escudier B et al. Patient preference between pazopanib (Paz) and sunitinib: Results of a randomized double-blind, placebo-controlled, cross-over study in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) - PISCES study, NCT 01064310. 2012 ASCO Annual Meeting. Abstract CRA4502. Presented June 2, 2012.

puede haber secuencias óptimas y malas en ambos brazos y que éstas se compensen. El estudio Record-3 con 471 pacientes si contesta a una pregunta interesante y es que es mejor empezar por Sunitinib o por Everolimus. Los pacientes se randomizan a uno u otro fármaco y a la progresión se intercambian. La PFS se mide hasta la progresión al segundo fármaco y los resultados para la secuencia Sunitinib-Everolimus son una mediana de 10,71 meses frente a 7,85 de la secuencia Everolimus-Sunitinib. El arsenal terapéutico del cáncer renal crece con nuevas incorporaciones como el Axitinib y nuevos fármacos con mecanismo de acción completamente distinto como los anti-PD1, por ello seleccionar primero los pacientes que más se beneficien de cada tratamiento en base a biomarcadores y después la secuencia a la hora de combinar fármacos con mecanismos de acción distintos para retardar y reducir la aparición de resistencias, es importante.

**P. ¿Existe algún biomarcador predictivo y/o pronóstico validado en cáncer de células renales?**

Se están estudiando muchos, pero actualmente validados no existen biomarcadores que se usen en cáncer renal con valor pronóstico ni predictivo de respuesta a fármacos. Ésta es hoy en día la limitación más importante para la selección del tratamiento más adecuado a cada paciente en base a la biología tumoral. Existen biomarcadores clínicos en forma de toxicidades que se relacionan con respuesta, como la hipertensión, el hipotiroidismo, la neumonitis, el síndrome mano-pie, pero no son biomarcadores validados.

## ENTREVISTA A JORDI GINÉS



“En 11 de los 14 ítems de calidad de vida relacionados con la salud se obtuvo un resultado favorable a Pazopanib, especialmente en aquellos aspectos ligados a la fatiga, la mucositis y el síndrome mano-pie”

**P. ¿Qué recomendaciones deberíamos tener en cuenta a la hora de administrar pazopanib para manejar la aparición de hepatotoxicidad? ¿Y en el caso de sunitinib para manejar el síndrome mano-pie y la fatiga?**

Para el manejo del síndrome mano-pie asociado a Sunitinib, se recomiendan medidas preventivas, exploración previa, consulta al podólogo, protección solar, ropa ligera y no apretada, calzado ancho y flexible, y también puede ser útil tomar el fármaco por la tarde, para alcanzar los mayores niveles plasmáticos por la noche, que es cuando los pacientes suelen estar menos activos. En el caso de síndrome mano-pie grado 3, lo conveniente es interrumpir el tratamiento durante 7 días hasta volver al grado 0-1 y después reiniciar con una dosis inferior y escalar si no recurre la toxicidad. La elevación de las transaminasas asociada a Pazopanib se produce de forma temprana, detectándose en las primeras 18 semanas en un 90% de los pacientes. Por ello, se recomienda su monitorización antes de iniciar el tratamiento y en las semanas 3, 5, 7 y 9 de tratamiento, después en el tercer y cuarto mes, y seguir de forma periódica. El objetivo de ello no es otro que el detectar lo antes posible la hepatotoxicidad. En el caso de la fatiga asociada a Sunitinib, hay que tener en cuenta que las personas mayores, obesas y con alta carga tumoral tienen

un mayor riesgo de padecerla. Habría que valorar otras causas que puedan provocarla como: hipotiroidismo, dolor, anemia, depresión, insomnio, etc. Es aconsejable que el paciente descanse, haga ejercicio suave, reciba terapias de apoyo y en el caso en el que la calidad de vida se vea enormemente comprometida (grados 3-4), se debería reducir la dosis.

**P. ¿Cuáles son las recomendaciones ante una elevación de los enzimas hepáticos en un paciente tratado con pazopanib?**

Los pacientes con elevaciones aisladas de transaminasas ( $\leq 8$  x LSN) pueden continuar el tratamiento con Pazopanib con una monitorización semanal de la función hepática hasta que las transaminasas vuelvan al Grado 1 o a la situación inicial. Cuando las transaminasas son  $> 8$  x LSN se debe interrumpir el tratamiento con Pazopanib hasta que vuelvan al Grado 1 o a la situación inicial. En este caso, se puede reiniciar el tratamiento con Pazopanib con una dosis reducida de 400 mg y control semanal de la función hepática durante 8 semanas. Si después de reiniciar el tratamiento con pazopanib se repiten las elevaciones de transaminasas  $> 3$  x LSN, se debe interrumpir el tratamiento. Finalmente, en el caso de que el nivel de las transaminasas sea  $> 3$  x LSN y, además, coincida con un nivel de

bilirrubina  $> 2 \times$  LSN, habría que realizar un fraccionamiento de la bilirrubina. Si la bilirrubina directa (conjugada) es  $> 35 \%$  de la bilirrubina total, se debe interrumpir el tratamiento con Pazopanib.

**P. ¿Existen diferencias en la forma de administrar pazopanib y sunitinib? ¿En qué consisten? ¿Pueden interactuar con otros fármacos?**

Respecto a los alimentos, Pazopanib debe tomarse sin alimentos, al menos dos horas antes o una hora después de las comidas, mientras que sunitinib puede administrarse tanto con como sin alimentos. Hay que tener en cuenta que el AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  se incrementa aproximadamente dos veces cuando pazopanib se administra conjuntamente con alimentos. En el ámbito de las interacciones farmacológicas habrá que prestar especial atención a los inductores e inhibidores potentes de CYP3A4 y a aquellos fármacos que prolongan el intervalo QT (riesgo de arritmias y torsade de pointes). Por otro lado, el uso concomitante de Pazopanib y Simvastatina incrementa el riesgo de elevación de las transaminasas.

**P. ¿Qué fármaco permite al paciente tener una mejor calidad de vida?**

En cuanto a la calidad de vida, en el ensayo COMPARZ (fase III comparativo directo entre pazopanib y sunitinib), ésta se evaluó durante los doce primeros meses de tratamiento, en base a cuatro cuestionarios. Los dos objetivos principales de calidad de este estudio fueron la valoración del cuestionario FACIT-Fatigue y los efectos secundarios relacionados con el tratamiento. En 11 de los 14 ítems de calidad de vida relacionados con la salud se obtuvo un resultado favorable a Pazopanib, especialmente en aquellos aspectos ligados a la fatiga, la mucositis y el síndrome mano-pie.

Por otro lado, el estudio PISCES (aleatorizado, dobleciego y cruzado), diseñado para observar si las diferencias del perfil tóxico de ambos fármacos son realmente significativas para los pacientes, muestra como el 70% de los pacientes prefirieron a Pazopanib, el 22% a Sunitinib y el 8% no manifestó preferencias. Se comparó la preferencia del paciente con la preferencia del clínico, dado que algunos efectos adversos asintomáticos podían pasar desapercibidos para el paciente. Los resultados obtenidos fueron muy parecidos y consistentes a los obtenidos con los pacientes. En este caso, el 60% de los clínicos se decantaron por Pazopanib frente al 21% por Sunitinib. Además, los pacientes tratados experimentaron mejor calidad de vida con Pazopanib que con Sunitinib (Cuestionarios FACIT-Fatigue y SQLQ).

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Brilique 90 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido contiene 90 mg de ticagrelor. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película (comprimido). Comprimidos redondos, biconvexos, de color amarillo, marcados con '90' sobre una 'T' en una cara y lisos por la otra. **4. DATOS CLÍNICOS.** **4.1 Indicaciones terapéuticas.** Brilique, administrado conjuntamente con ácido acetilsalicílico (AAS), está indicado para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos con Síndromes Coronarios Agudos (angina inestable, un infarto de miocardio sin elevación del segmento ST [IMSEST]) o infarto de miocardio sin elevación del segmento ST [IMCEST]), incluidos los pacientes controlados con tratamiento médico y los sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICO) o a un injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC). Para más información ver sección 5.1. **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. El tratamiento con Brilique debe iniciarse con una única dosis de carga de 180 mg (dos comprimidos de 90 mg), para continuar con 90 mg dos veces al día. Los pacientes tratados con Brilique deben tomar también AAS diariamente, a menos que esté expresamente contraindicado. Tras una única dosis de AAS, Brilique debe utilizarse con una dosis de mantenimiento de 75-150 mg de AAS (ver sección 5.1). Se recomienda continuar con el tratamiento hasta 12 meses a menos que la interrupción de Brilique esté clínicamente indicada (ver sección 5.1). La experiencia durante más de 12 meses es limitada. En pacientes con Síndrome Coronario Agudo (SCA), la interrupción prematura de cualquier antiagregante plaquetario, incluyendo Brilique, puede aumentar el riesgo de muerte cardiovascular o infarto de miocardio debido a la enfermedad subyacente del paciente. Por lo tanto, debe evitarse la interrupción prematura del tratamiento. Deben evitarse también faltas en el tratamiento. El paciente que se olvide de tomar una dosis de Brilique, debe tomar sólo un comprimido de 90 mg (su siguiente dosis) a su hora habitual. Se puede cambiar a los pacientes tratados con clopidogrel directamente a Brilique si fuera necesario (ver sección 5.1). No se ha investigado el cambio de prasugrel a Brilique. **Poblaciones especiales.** Pacientes de edad avanzada. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2). Pacientes con insuficiencia renal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). No hay datos disponibles sobre el tratamiento de los pacientes en diálisis renal y por lo tanto, Brilique no está recomendado en estos pacientes. Pacientes con insuficiencia hepática. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. Brilique no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Su uso en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave está por lo tanto contraindicado (ver sección 4.3, 4.4 y 5.2). **Población pediátrica.** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Brilique en niños menores de 18 años de edad en la indicación aprobada para adultos. No hay datos disponibles (ver sección 5.1 y 5.2). **Forma de administración.** Vía oral. Brilique puede administrarse con o sin alimentos. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver sección 4.8). **Hemorragia patológica activa.** •Historial de hemorragia intracranal (ver sección 4.8). •Insuficiencia hepática moderada a grave (ver sección 4.2, 4.4 y 5.2). •La administración concomitante de ticagrelor con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir) está contraindicada, debido a que la coadministración puede llevar a un aumento considerable en la exposición a ticagrelor (ver sección 4.4 y 4.5). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Riesgo de hemorragia. En el estudio pivotal de fase 3 (PLATO [PLATElet Inhibition And Patient Outcomes], 18.624 pacientes) los principales criterios de exclusión incluyeron el aumento del riesgo de hemorragia, trombocitopenia o anemia clinicamente importante, hemorragia intracranal leve, hemorragia gastrointestinal en los últimos 6 meses o cirugía mayor en los últimos 30 días. Los pacientes con síndromes coronarios agudos tratados con Brilique y AAS mostraron un aumento del riesgo de hemorragia grave no relacionada con un IDAC y también de forma más general, en hemorragias que requirieron atención médica. Es decir, hemorragias PLATO Mayor + Menor, pero no hemorragias Mortales ni Potencialmente Mortales (ver sección 4.8). Por lo tanto, el uso de Brilique en pacientes con alto riesgo conocido de hemorragia debe sopesarse frente a su beneficio en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos. Si está clínicamente indicado, Brilique debe emplearse con precaución en los siguientes grupos de pacientes: **\*Pacientes con propensión a las hemorragias** (por ejemplo, debido a un traumatismo reciente, cirugía reciente, trastornos de coagulación, hemorragia digestiva activa o reciente). El uso de Brilique está contraindicado en pacientes con hemorragia patológica activa, en aquellos con un historial de hemorragia intracranal y en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (ver sección 4.3). **\*Pacientes con administración concomitante de medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia** (por ejemplo, fármacos antiinflamatorios no esteroideos [AINE], anticoagulantes orales y/o fibrinolíticos) en las 24 horas siguientes a la administración de Brilique. No existen datos sobre Brilique en relación al beneficio hemostático de las transfusiones de plaquetas; la presencia de Brilique circulante puede inhibir a las plaquetas transfundidas. Dado que la administración concomitante de Brilique con desmopresina no redujo el tiempo de sangrado, es improbable que la desmopresina sea eficaz para el manejo de acontecimientos hemorrágicos clínicos (ver sección 4.5). El tratamiento antifibrinolítico (ácido aminocaproico o ácido tranexámico) y/o el factor recombinante VIIa pueden aumentar la hemostasia. El tratamiento con Brilique puede reanudarse después de haber identificado y controlado la causa de la hemorragia. **Cirugía.** Se debe advertir a los pacientes que informen a su médico y dentista de que están tomando Brilique antes de programar cualquier cirugía y antes de tomar cualquier medicamento nuevo. En los pacientes del estudio PLATO sometidos a un injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC), Brilique presentó más hemorragias que clopidogrel cuando se interrumpió 1 día antes de la cirugía pero obtuvo una tasa de hemorragias graves similar a la de clopidogrel después de la interrupción del tratamiento 2 ó más días antes de la cirugía (ver sección 4.4). Si un paciente va a someterse a una intervención quirúrgica programada y no se requiere un efecto antiagregante plaquetario, debe suspenderse el tratamiento con Brilique 7 días antes de la intervención (ver sección 5.1). **Pacientes con riesgo de acontecimientos de bradicardia.** Al haberse observado pausas ventriculares, en su mayoría asintomáticas, en un estudio clínico previo, los pacientes con mayor riesgo de acontecimientos de bradicardia (es decir, pacientes sin marcapasos que presenten síndrome de distorsión de nóculo sinusal, bloqueo AV de 2º o 3º grado, o síncope relacionado con bradicardia) fueron excluidos del estudio principal PLATO en el que se evaluó la seguridad y la eficacia de Brilique. Por consiguiente, debido a la experiencia clínica limitada, se recomienda administrar Brilique con precaución en esos pacientes (ver sección 5.1). Además, se debe tener precaución cuando se administre Brilique de forma concomitante con medicamentos conocidos por inducir bradicardia. Sin embargo, no se observó ninguna evidencia de reacciones adversas clínicamente significativas en el estudio PLATO tras la administración concomitante de uno o más medicamentos conocidos por inducir bradicardia (por ejemplo, 96% betabloqueantes, 33% antagonistas de los canales de calcio, diltiazem y verapamilo y 4% digoxina) (ver sección 4.5). Durante el subestudio Holter en PLATO, más pacientes presentaron pausas ventriculares  $\geq 3$  segundos con ticagrelor que con clopidogrel durante la fase aguda de su SCA. El aumento de pausas ventriculares detectadas mediante Holter con ticagrelor fue mayor en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica (ICC) que en la población general del estudio durante la fase aguda de SCA, pero no después de un mes con ticagrelor, ni en comparación con clopidogrel. No se produjeron consecuencias clínicas adversas asociadas a dicho desequilibrio (incluyendo síncope o la implantación de un marcapasos) en esta población de pacientes (ver sección 5.1). **Disnea.** La disnea se registró en un 13,8% de los pacientes tratados con Brilique y en un 7,8% de los pacientes tratados con clopidogrel. En 2,2% de los pacientes, los investigadores consideraron la disnea como causalmente relacionada con el tratamiento con Brilique. Normalmente es de intensidad leve o moderada y a menudo desaparece sin necesidad de interrumpir el tratamiento. Los pacientes con asma/EPOC pueden presentar un aumento del riesgo absoluto de padecer disnea con Brilique (ver sección 4.8). Ticagrelor debe emplearse con precaución en pacientes con historial de asma y/o EPOC. No se ha determinado el mecanismo. Si un paciente informa sobre la aparición, prolongación o empeoramiento de la disnea, debe realizarse una investigación exhaustiva y, si no es tolerada, debe interrumpirse el tratamiento con Brilique. **Aumentos de creatinina.** Los niveles de creatinina pueden aumentar durante el tratamiento con Brilique (ver sección 4.8). No se ha determinado el mecanismo. Debe controlarse la función renal después de un mes y a partir de entonces, de acuerdo con la práctica médica habitual, prestando especial atención a los pacientes > 75 años, pacientes con insuficiencia renal moderada/grave y aquellos que estén recibiendo tratamiento concomitante con un APA. **Aumento del ácido úrico.** En el estudio PLATO, los pacientes con ticagrelor presentaron mayor riesgo de hiperuricemia que aquellos pacientes que recibían clopidogrel (ver sección 4.8). Debe tenerse precaución al administrar ticagrelor a pacientes con un historial de hiperuricemia o artritis gotosa. Como medida de precaución, no se recomienda el uso de ticagrelor en pacientes con nefropatía por ácido úrico. **Otros.** En función de la relación observada en PLATO entre la dosis de mantenimiento de AAS y la eficacia relativa de ticagrelor en comparación con clopidogrel, no se recomienda la administración concomitante de Brilique con dosis altas de mantenimiento de AAS (>300 mg) (ver sección 5.1). La administración concomitante de Brilique con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir) está contraindicada (ver sección 4.3 y 4.5). La administración concomitante puede ocasionar un aumento considerable de la exposición a Brilique (ver sección 4.5). No se recomienda la administración concomitante de ticagrelor con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital), debido a que la administración concomitante puede llevar a una disminución en la exposición y eficacia del ticagrelor (ver sección 4.5). No se recomienda la administración concomitante de Brilique con sustratos del CYP3A4 con índices terapéuticos estrechos (por ejemplo, cisaprida y alcaloides del cornezuelo del centeno) ya que ticagrelor puede aumentar la exposición a estos medicamentos (ver sección 4.5). No se recomienda el uso concomitante de Brilique con dosis de simvastatina o lovastatina mayores de 40 mg (ver sección 4.5). Se recomienda llevar a cabo una estrecha monitorización clínica y analítica cuando se administre digoxina de forma concomitante con Brilique (ver sección 4.5). No hay datos disponibles sobre el uso concomitante de Brilique con verapamilo y quinidina, medicamentos que son inhibidores potentes de la glucoproteína P (Pgp) e inhibidores moderados del CYP3A4, los cuales podrían aumentar la exposición al ticagrelor. Si no puede evitarse la asociación, debe realizarse la administración concomitante con precaución (ver sección 4.5). **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Ticagrelor es principalmente un sustrato del CYP3A4 y un inhibidor leve del CYP3A4. Ticagrelor también es un sustrato de la glucoproteína P (Pgp) y un inhibidor débil de la Pgp y puede aumentar la exposición a sustratos de la Pgp. **Efectos de otros medicamentos sobre Brilique.** Medicamentos metabolizados por CYP3A4. **Inhibidores del CYP3A4.** Inhibidores potentes del CYP3A4 - La administración concomitante de ketoconazol y ticagrelor aumentó la  $C_{max}$  y el AUC del ticagrelor 2,4 y 7,3 veces, respectivamente. La  $C_{min}$  y el AUC del metabolito activo se redujeron en un 89% y un 56%, respectivamente. Cabe esperar que otros inhibidores potentes del CYP3A4 (claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir) tengan efectos similares y la administración concomitante con Brilique está contraindicada (ver sección 4.3 y 4.4). **Inhibidores moderados del CYP3A4** - La administración concomitante de diltiazem y ticagrelor aumentó la  $C_{min}$  en un 69% y el AUC 2,7 veces, y redujo la  $C_{min}$  del metabolito activo en un 38%, sin cambios en el AUC. El ticagrelor no afectó a las concentraciones plasmáticas del diltiazem. Cabe esperar que otros inhibidores moderados del CYP3A4 (por ejemplo, amprenavir, aprepitant, eritromicina y fluconazol) tengan un efecto similar y pueden administrarse también conjuntamente con Brilique. **Inductores del CYP3A4.** La administración concomitante de rifampicina y ticagrelor redujo la  $C_{min}$  y el AUC del ticagrelor en un 73% y un 86%, respectivamente. La  $C_{min}$  del metabolito activo no varió y el AUC se redujo en un 46%. Cabe esperar que otros inductores del CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina y fenobarbital) reduzcan también la exposición a Brilique. La administración concomitante de ticagrelor e inductores potentes del CYP3A4 puede disminuir la exposición y eficacia de ticagrelor (ver sección 4.4). **Cisoprosina (inhibidor de la Pgp y el CYP3A4).** La coadministración de cisoprosina (600 mg) con ticagrelor aumentó la  $C_{min}$  y el AUC de ticagrelor 2,3 veces y 2,8 veces, respectivamente. El AUC del metabolito activo aumentó en un 32% y la  $C_{min}$  disminuyó en un 15% en presencia de cisoprosina. No hay datos disponibles sobre el uso concomitante de Brilique con otros medicamentos que también son inhibidores potentes de la glucoproteína P (Pgp) e inhibidores moderados del CYP3A4 (por ejemplo, verapamilo, quinidina) que también pueden aumentar la exposición de ticagrelor. Si la asociación no puede evitarse, su uso concomitante debe realizarse con precaución (ver sección 4.4). **Otros.** Los estudios clínicos de interacciones farmacológicas han revelado que la administración concomitante de ticagrelor y heparina, enoxaparina y AAS o desmopresina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de ticagrelor o su metabolito activo, ni sobre la agregación plaquetaria inducida por ADP en comparación con el ticagrelor solo. Si están clínicamente indicados, los medicamentos que alteran la hemostasis deberán ser usados con precaución en combinación con Brilique (ver sección 4.4). Se ha observado un incremento de 2 veces la exposición de ticagrelor tras el consumo diario de grandes cantidades de zumo de pomelo (3 x 200ml). No se espera que la magnitud de este aumento de la exposición sea clínicamente relevante para la mayoría de los pacientes. **Efectos de Brilique sobre otros medicamentos.** **Medicamentos metabolizados por CYP3A4.** •**Simvastatina** - La administración concomitante de ticagrelor y simvastatina aumentó la  $C_{min}$  de la simvastatina en un 81% y el AUC en un 56%, y también aumentó la  $C_{min}$  del ácido de simvastatina en un 64% y el AUC en un 52%, con algunos casos individuales en los que aumentó 2 ó 3 veces. La administración concomitante de ticagrelor con dosis de simvastatina superiores a 40 mg diarios podría provocar efectos adversos de la simvastatina y debe sopesarse frente a los beneficios potenciales. La simvastatina no afectó a las concentraciones plasmáticas del ticagrelor. Brilique puede tener un efecto similar sobre la lovastatina. No se recomienda el uso concomitante de Brilique con dosis de simvastatina o lovastatina mayores de 40 mg (ver sección 4.4). •**Atorvastatina** - La administración concomitante de atorvastatina y ticagrelor aumentó la  $C_{min}$  del ácido de atorvastatina en un 23% y el AUC en un 36%. Se observaron incrementos similares en el AUC y la  $C_{min}$  de todos los metabolitos del ácido de atorvastatina. Esos incrementos no se consideran clínicamente significativos. •**No se puede excluir un efecto similar sobre otras estatinas metabolizadas por CYP3A4.** Los pacientes en PLATO que recibieron ticagrelor tomaron diversas estatinas, sin problemas asociados con la seguridad de la estatina en el 93% de la cohorte de PLATO que tomaban estos medicamentos. Ticagrelor es un inhibidor leve del CYP3A4. No se recomienda la administración concomitante de Brilique con sustratos del CYP3A4 con índices terapéuticos estrechos (por ejemplo, cisaprida y alcaloides del cornezuelo del centeno) ya que puede aumentar la exposición a estos medicamentos (ver sección 4.4). **Medicamentos metabolizados por CYP2C9.** La administración concomitante de Brilique y tolbutamida no alteró las concentraciones plasmáticas de ninguno de los dos medicamentos, lo que indica que el ticagrelor no es un inhibidor del CYP2C3, por tanto, es improbable que altere el metabolismo mediado por CYP2C9 de medicamentos como la warfarina y la tolbutamida. **Anticonceptivos orales.** La administración concomitante de Brilique y levonorgestrel y etinilrelodiol aumentó la exposición a etinilrelodiol aproximadamente en un 20%, pero no alteró la farmacocinética del levonorgestrel. **No se prevé que la administración concomitante de Brilique con levonorgestrel y etinilrelodiol tenga un efecto clínico relevante en la eficacia de los anticonceptivos orales.** **Sustratos de la glucoproteína P (Pgp) (incluyendo la digoxina y cisoprosina).** La administración concomitante de Brilique aumentó la  $C_{min}$  de la digoxina en un 75% y el AUC en un 28%. Los niveles mínimos medios de digoxina aumentaron aproximadamente un 30% con la administración concomitante de ticagrelor con algunos aumentos máximos individuales de 2 veces. En presencia de digoxina, la  $C_{min}$  y el AUC de ticagrelor y su metabolito activo no se vieron afectados. Por consiguiente, se recomienda realizar los controles médicos y análisis clínicos pertinentes cuando se administren medicamentos dependientes de la Pgp con un índice terapéutico estrecho, como digoxina, de forma concomitante con Brilique (ver sección 4.4). No hubo efecto de ticagrelor sobre los niveles de cisoprosina en sangre. No se ha estudiado el efecto de ticagrelor sobre otros sustratos de la Pgp. **Otros tratamientos concomitantes.** **Medicamentos conocidos por inducir bradicardia.** Debido a las observaciones de pausas ventriculares, en su mayoría asintomáticas, y bradicardia, se debe tener precaución cuando se administre Brilique de forma concomitante con medicamentos conocidos por inducir bradicardia (ver sección 4.4). Sin embargo, no se observó ninguna evidencia de reacciones adversas clínicamente significativas en el estudio PLATO tras la administración concomitante de uno o más medicamentos conocidos por inducir bradicardia (por ejemplo, 96% betabloqueantes, 33% antagonistas de los canales de calcio, diltiazem y verapamilo y 4% digoxina). En el estudio PLATO, Brilique se administró en muchos casos junto con AAS, inhibidores de la bomba de protones, estatinas, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina, según fuera necesario para el tratamiento de enfermedades concomitantes a largo plazo, así como heparina, heparina de bajo peso molecular, inhibidores de GpIIb/IIIa por vía intravenosa, en tratamientos de corta duración (ver sección 5.1). No se observó ninguna evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas con estos medicamentos. La administración concomitante de Brilique con heparina, enoxaparina o desmopresina no tuvo efecto en el tiempo de trombolitina parcial activado (TTPa) y el tiempo de coagulación activado (TCA) ni la determinación del factor Xa. Sin embargo, debido a las interacciones farmacodinámicas potenciales, debe tenerse precaución con la administración concomitante de Brilique con medicamentos conocidos por alterar la hemostasia (ver sección 4.4). Debido a las notificaciones de anomalías hemorrágicas cutáneas con ISRS (por ejemplo, paroxetina, sertralina y citalopram) se recomienda precaución al administrar ISRS con Brilique, debido a que esto puede aumentar el riesgo de hemorragia. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Mujeres en edad fértil. Las mujeres en edad fértil deben tomar métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo durante el tratamiento con Brilique. Embarazo. No existen datos sobre el uso de ticagrelor en mujeres embarazadas o no limitados. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Brilique no está recomendado durante el embarazo. Lactancia. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han demostrado la excreción de ticagrelor y sus metabolitos activos en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo para neonatos/lactantes. Debe decidirse si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con Brilique, teniendo en consideración el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer. Fertilidad. El ticagrelor no tuvo ningún efecto en la fertilidad masculina ni femenina en animales (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos de Brilique sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Cabe esperar que la influencia de Brilique sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas sea nula o insignificante. Durante el tratamiento para síndromes coronarios agudos, se han notificado mareos. Por lo tanto, los pacientes que experimenten mareos deben tener precaución mientras conducen o utilizan máquinas. **4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** La seguridad de Brilique en pacientes con síndrome coronario agudo (AI, IMSEST e IMCEST) se ha evaluado en un único estudio pivotal de fase 3 PLATO (estudio [PLATElet Inhibition And Patient Outcomes], 18.624 pacientes), en el que se comparó a pacientes tratados con Brilique (dosis de carga de 180 mg seguida de 90 mg dos veces al día como dosis de mantenimiento) frente a pacientes tratados con clopidogrel (dosis de carga de 300-600 mg seguida de 75 mg una vez al día como dosis de mantenimiento) en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) y con otros tratamientos convencionales. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento con ticagrelor fueron disnea, confusión y epistaxis, y esos acontecimientos ocurrieron con unas tasas más altas que en el grupo que recibió tratamiento con clopidogrel. **Tabla de reacciones adversas.** Se han identificado las siguientes reacciones adversas tras los estudios o se han notificado en experiencias post-comercialización con Brilique (Tabla 1). Las reacciones adversas se ordenan según frecuencia y Clasificación de Órganos y Sistemas. La frecuencia de las reacciones adversas se define mediante la siguiente convención: 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).

**Tabla 1 - Reacciones adversas según frecuencia y clasificación por Órganos y Sistemas (SOC)**

Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
<b>Clasificación por Órganos y Sistemas</b>		
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>		
		Hiperuricemia <sup>a</sup>
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		
		Confusión
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		
	Hemorragia intracranal (incluida la mortal) <sup>b,†</sup> , Mareo, Cefalea	Parestesia
<i>Trastornos oculares</i>		
	Hemorragia ocular (intraocular, conjuntival, retinal)	
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>		
		Hemorragia del oído, Vértigo
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		
Disnea <sup>a</sup> ; Epistaxis	Hemoptisis	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
Hemorragia gastrointestinal <sup>a</sup>	Hematemesis, Hemorragia por úlcera gastrointestinal <sup>a</sup> , Hemorragia hemorroidal, Gastritis, Hemorragia bucal (incluyendo sangrado gingival), Vómitos, Diarrea, Dolor abdominal, Náuseas, Dispepsia	Hemorragia retroperitoneal <sup>b</sup> , Estreñimiento
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		
Hemorragia subcutánea o dérmica <sup>a</sup> , Hematomas <sup>a</sup>	Exantema, Prurito	
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		
		Hemartros <sup>a</sup>
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		
	Hemorragias del tracto urinario <sup>b</sup>	
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>		
	Hemorragia vaginal (incluyendo metrorragia)	
<i>Exploraciones complementarias</i>		
		Aumento de la creatinina sérica
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>		
Hemorragia en el lugar de intervención <sup>c</sup>	Hemorragia después del procedimiento, Hemorragia	Hemorragia de heridas, Hemorragia traumática
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>		
	Hipersensibilidad incluyendo angioedema	

En la tabla se han agrupado múltiples reacciones adversas relacionadas e incluyen términos médicos como los descritos a continuación: a. Hiperuricemia, Aumento del ácido úrico en sangre. b. Hemorragia cerebral, Hemorragia intracranal, Ictus hemorrágico. c. Disnea, Disnea de esfuerzo, Disnea en reposo, Disnea nocturna. d. Hemorragia gastrointestinal, Hemorragia rectal, Hemorragia intestinal, Melena, Hemorragia digestiva cutánea. e. Hemorragia por úlcera gastrointestinal, Hemorragia por úlcera gástrica, Hemorragia por úlcera duodenal, Hemorragia por úlcera péptica. f. Hematoma subcutáneo, Hemorragia cutánea, Hemorragia subcutánea. Pateleguas, g. Contusión, Hematoma, Equimosis, Aumento de la tendencia de hematomas, Hematoma traumático. h. Hematuria, Presencia de sangre en orina, Hemorragia del tracto urinario. i. Hemorragia en el lugar de perforación del vaso, Hematoma en el lugar de punción del vaso, Hemorragia en el lugar de punción, Hemorragia en el lugar de inserción del catéter. #. No hubo casos de AA de hemartros registrados en la rama de ticagrelor (n= 9.235) del estudio PLATO, la frecuencia se ha calculado utilizando el límite superior del intervalo de confianza del 95% para el punto de estimación (basado en 3/X, en donde X representa el tamaño total de la muestra, por ejemplo 9.235). Esto se calcula como 3/9.235 lo que equivale a una categoría de frecuencia de "raro". ##. Se han notificado hemorragias intracranales mortales durante la post-comercialización.