



# 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

#### Director Asociado

Dr. Rafael Ferriols Lisart

#### 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

AULA MÉDICA EDICIONES (Grupo Aula Médica, S.L.)

#### OFICINA

Paseo del Pintor Rosales, 26  
28008 Madrid  
Tel.: 913 576 609 - Fax: 913 576 521  
[www.grupoaulamedica.com](http://www.grupoaulamedica.com)

Dep. Legal: M-39.835-2012

© AULA MÉDICA EDICIONES (Grupo Aula Médica, S.L.) 2013

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 2013 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 preguntas declaratorias 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

AULA MÉDICA EDICIONES (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.grupoaulamedica.com](http://www.grupoaulamedica.com)

[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 37. Número 2.  
Marzo-Abril 2013

### Editorial

- 85 Diez años de umbral coste-efectividad  
*E. Giménez, J. Rovira, J. D. González y R. Aguiar*

### Originales

- 88 Estudio de las reacciones adversas relacionadas con la infusión de paclitaxel y docetaxel  
*I. J. Castro, M. Pons Busom, G. I. Ballesteros Cabañas, E. Ramió Montero, A. Álvarez Méndez, R. De Castro Chivato y M. Centelles Ruiz*
- 95 Estudio de utilización, efectividad y toxicidad asociada al tratamiento con sorafenib  
*C. Camañas-Troyano, M<sup>a</sup> Moriel-Sánchez y R. M<sup>a</sup> Catalá-Pizarro*
- 103 Extemporaneous clobazam suspensions for paediatric use prepared from commercially available tablets and pure drug  
*F. Buontempo, M. A. Moreton, E. Quiroga y D. A. Chiappetta*
- 111 Influencia de los polimorfismos genéticos en *UGT1A1*, *UGT1A7* y *UGT1A9* sobre la farmacocinética de irinotecán, SN-38 y SN-38G  
*B. Valenzuela Jiménez, M. González Sales, V. Escudero Ortiz, E. Martínez Navarro, C. Pérez Ruixo, J. Rebollo Liceaga, R. González Manzano y J. J. Pérez Ruixo*
- 128 Contenido en electrolitos de medicamentos de uso parenteral autorizados por el Ministerio de Sanidad y Consumo  
*J. N. Mirchandani Jagwani y R. Arias Rico*
- 135 Efectividad y seguridad de lenalidomida en pacientes con mielofibrosis: serie de casos del programa de uso compasivo español  
*I. Castillo, M<sup>a</sup> A. Ojea, C. Boqué, A. Asensio, M<sup>a</sup> M. Hermosilla, M. Blanes en representación del grupo de estudio español del uso compasivo de Lenalidomida en Mielofibrosis*
- 143 Medida de la mejora continua en la seguridad del paciente oncológico  
*M<sup>a</sup> Á. López-Montenegro Soria, A. Albert Marí y N. J. Jiménez Torres*
- 151 Permanencia del tratamiento antirretroviral de última generación en la práctica clínica diaria  
*V. Escudero Vilaplana, S. Plata Paniagua, C. Rodríguez González, I. Castillo Romera, A. Aiz Lariogotia y M. Sanjurjo Sáez*
- 156 Prescripciones de riesgo asociadas al tratamiento domiciliario del paciente anciano al ingreso hospitalario  
*C. Iniesta-Navalón, E. Urbieto-Sanz, J. J. Gascón-Cánovas, L. Rentero-Redondo, A. Cabello Muriel y C. García-Molina*
- 161 Revisión del programa de déficit de somatropina en pediatría en el Hospital Universitario Virgen del Rocío  
*A. Lavaredas, R. de la Puerta y C. Álvarez del Vayo*

## Sumario *(cont.)*

Volumen 37. Número 2.  
Marzo-Abril 2013

### Casos clínicos

- 166 Autólisis por ingesta masiva de metformina (85 g): acidosis láctica seguida de rabdomiolisis con daño cardíaco fatal  
*L. Sánchez-Rubio Ferrández, S. Martínez Iturriaga, M<sup>a</sup> F. Hurtado Gómez y R. Apiñaniz Apiñaniz*
- 168 Doxiciclina y octreótido en el manejo de linforragia cervical: a propósito de un caso fallido  
*V. Martínez-Santana, T. Sánchez-Sánchez y A. M. López-González*
- 170 Uso combinado de anticuerpos antidigoxina y plasmaféresis en un paciente intoxicado con digoxina y con insuficiencia renal  
*I. Palacios Zabalza, B. Corcostegui Santiago y J. Peral Aguirregotia*

### Cartas al Director

- 173 Estudio del período de validez de medicamentos en envases multidosis tras su apertura: recomendaciones para su uso eficiente  
*J. F. Márquez Peiró, V. E. Valero Alcocer, J. Selva Otaolaurruchi e I. González Orts*



# Farmacia HOSPITALARIA

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

## Contents

Volume 37. Number 2.  
March-April 2013

### Editorial

- 85 Ten years of the cost-effectiveness threshold  
*E. Giménez, J. Rovira, J. D. González y R. Aguiar*

### Originals

- 88 Study on the adverse reactions related to paclitaxel and docetaxel infusion  
*I. J. Castro, M. Pons Busom, G. I. Ballesteros Cabañas, E. Ramió Montero, A. Álvarez Méndez, R. De Castro Chivato and M. Centelles Ruiz*
- 95 Study on the usage, effectiveness, and toxicity associated to treatment with sorafenib  
*C. Camañas-Troyano, M<sup>a</sup> Moriel-Sánchez and R. M<sup>a</sup> Catalá-Pizarro*
- 103 Extemporaneous clobazam suspensions for paediatric use prepared from commercially available tablets and pure drug  
*F. Buontempo, M. A. Moreton, E. Quiroga and D. A. Chiappetta*
- 111 Influence of genetic polymorphisms in *UGT1A1*, *UGT1A7* and *UGT1A9* on the pharmacokinetics of irinotecan, SN-38 and SN-38G  
*B. Valenzuela Jiménez, M. González Sales, V. Escudero Ortiz, E. Martínez Navarro, C. Pérez Ruixo, J. Rebollo Liceaga, R. González Manzano and J. J. Pérez Ruixo*
- 128 Electrolytes content in parenteral drugs authorised in Spain  
*J. N. Mirchandani Jagwani and R. Arias Rico*
- 135 Effectiveness and safety of lenalidomide in myelofibrosis patients: a case series from the Spanish compassionate use program  
*I. Castillo, M<sup>a</sup> A. Ojea, C. Boqué, A. Asensio, M<sup>a</sup> M. Hermosilla, M. Blanes on behalf of the Spanish Group on the Study of Compassionate Use of Lenalidomide in Myelofibrosis*
- 143 Measurement of continuous improvement in the safety of oncologic patients  
*M<sup>a</sup> Á. López-Montenegro Soria, A. Albert Marí and N. J. Jiménez Torres*
- 151 Permanence of last generation antiretroviral in daily clinical practice  
*V. Escudero Vilaplana, S. Plata Paniagua, C. Rodríguez González, I. Castillo Romera, A. Ais Lariegoitia and M. Sanjurjo Sáez*
- 156 Risk prescription associated to treatment at home of the elderly patient when admitted to the hospital  
*C. Iniesta-Navalón, E. Urbieto-Sanz, J. J. Gascón-Cánovas, L. Rentero-Redondo, A. Cabello Muriel and C. García-Molina*
- 161 Programme review of somatropin deficit in pediatrics at the Hospital Universitario Virgen del Rocío  
*A. Lavaredas, R. de la Puerta and C. Álvarez del Vayo*

## Contents *(cont.)*

Volume 37. Number 2.  
March-April 2013

### Clinical cases

- 166 Suicide due to massive ingestion of metformin (85 g): lactic acidosis followed by rhabdomyolysis with fatal heart damage  
*L. Sánchez-Rubio Ferrández, S. Martínez Iturriaga, M<sup>a</sup> F. Hurtado Gómez and R. Apñaniz Apñaniz*
- 168 Doxycycline and octreotide in medical management of cervical lymphorrhagia: due to a failed case  
*V. Martínez-Santana, T. Sánchez-Sánchez and A. M. López-González*
- 170 Combination treatment with digoxin antibodies and plasmapheresis for the management of digoxin toxicity in a patients with renal failure  
*I. Palacios Zabalza, B. Corcostegui Santiago and J. Peral Aguirregotia*

### Letters to the editor

- 173 Study of the validity period of medications in multi-dose containers after their opening: recommendations for an efficient use  
*J. E. Márquez Peiró, V. E. Valero Alcocer, J. Selva Otaolaurruchi and I. González Orts*

## EDITORIAL

# Diez años de umbral coste-efectividad

E. Giménez<sup>1\*</sup>, J. Rovira<sup>2</sup>, J. D. González<sup>1</sup> y R. Aguiar<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Economía de la Salud, Market Access e IRS. Antares Consulting Spain.* <sup>2</sup>*Universitat de Barcelona, Spain.*

<sup>3</sup>*Health Economics. UK.*

En la agenda de la Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) se debate qué significará en la práctica en el Reino Unido el establecimiento de precios basados en el valor del medicamento (*Value-Based Pricing* (VBP)) a partir de 2014<sup>1</sup>. El esquema en éste país se mueve en un marco en que se da libertad a las empresas a fijar los precios relativos (pueden subirlos en los productos más demandados independiente de su calidad) renunciando explícitamente a un establecimiento basado en relaciones calidad-precio. Adicionalmente, su instituto nacional por la excelencia clínica (NICE; *National Institute for Health and Clinical Excellence*), que aún no regula directamente el precio, al determinar la eventual financiación del precio solicitado por la empresa, lo regula indirectamente. De hecho, en los medicamentos de mayor costo, fija precios basados en umbrales que se convierten, a la práctica, en precios máximos del mercado. En éste contexto, el cambio de método pretende, en un contexto de políticas de constricción de gasto, incentivar la innovación para obtener mejores precios de lanzamiento, buscando reasignar recursos económicos que beneficien a los ciudadanos, y por tanto, establecer un precio para el cual el valor de un beneficio adicional no es inferior al valor de servicios que se desplazarían<sup>2</sup>. Establecidas estas bases, se plantean varias dudas: (1) ¿qué elementos aportan valor y cómo los cuantificamos para agregarlos al establecer precios?<sup>3</sup> (2) ¿es éste debate una oportunidad ahora que en España, según los RD9/2011<sup>4</sup> y RD16/2012<sup>5</sup>, se considerará el valor de los medicamentos *en base a rigurosas evaluaciones de coste-efectividad* a través de una recientemente creada Red de Agencias de ETS? (3) pasarán éstas a guiarse a partir de criterios de excelencia dentro del campo de las Evaluaciones Económicas (EE)?<sup>6,7</sup>

Basándonos en que el objetivo de establecer el método del VBP marca las bases para una metodología que mejora los resultados en salud en la ciudadanía, mejora la eficiencia del uso de los recursos, y es aceptada como avance por la administración sanitaria (que mantiene las políticas de contención de gasto) y por la industria farmacéutica (que obtiene motivaciones para aspirar a nuevos *premium prices*), es importante repasar algunos debates y criterios considerados hasta el momento para el establecimiento de precios. Parece razonable y consensado que el establecimiento de los precios a partir de criterios de costes de producción o de referencias internacionales no producen los efectos deseados, mientras que los criterios de efectividad comparada y Coste-Efectividad (C/E) siguen siendo válidos. Actualmente, bajo esta teoría, se reconocen unas propuestas de valores —oficiales o no— como umbral en cada país, a partir de los cuáles se presentan recomendaciones sobre si la tecnología sanitaria se debe financiar o no, si bien en la práctica, la mayoría de países que utilizan la EE evitan explicitar umbrales de referencia. En el caso del Reino Unido el umbral se sitúa aparentemente alrededor de los 20.000£/AVAC, mientras que tecnologías con precios que resultan en valores más elevados (20-30.000£/AVAC) son juzgados por un comité evaluador<sup>8</sup> y, en general, tecnologías con valores superiores a este intervalo son rechazadas. En España no hay un valor oficial, pero a menudo se cita como referencia el umbral de 30.000 €/AVAC, sugerido en una publicación de 2002<sup>9</sup>. Aunque se ha sugerido que el umbral podría ser superior (incluso 45.000€/AVAC<sup>10</sup>) y se han aprobado precios asociados a valores superiores. No obstante, el NICE, a diferencia de la situación española, sí documenta como institución oficial este límite para la

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: qqmanu@hotmail.com (E. Giménez).

toma de decisiones, e incluso desde 2009, sugiere excepciones, que se conocen como «criterios para situaciones terminales»<sup>11</sup>, de manera que se podría considerar un umbral más alto de C/E para (a) los pacientes con esperanzas de vida inferiores a 24 meses, (b) cuando el beneficio ofrezca aumentos de supervivencia superiores a 3 meses, (c) cuando el tratamiento esté indicado para pequeños grupos de pacientes. Estos criterios se asocian frecuentemente a los productos oncológicos. Los portavoces del NICE definen su criterio en términos probabilísticos referidos a un intervalo —cuanto más cerca está un candidato del intervalo inferior, más probable es que la tecnología sea aceptada y viceversa—.

Si bien uno de los mecanismos para incluir el valor añadido del medicamento en el precio es aplicar el ratio C/E con eventuales ajustes por circunstancias específicas, otra opción es el establecimiento de acuerdos entre la industria y la administración sanitaria. Estos acuerdos se pueden clasificar entre los independientes de los resultados de la aplicación de la tecnología sanitaria en la práctica y los que no. En el primer modelo de propuesta, la compañía ofrece descuentos o bonificaciones sin modificar el precio oficial, a menudo sujetos a cláusulas de confidencialidad. El segundo, conocido como *acuerdos de riesgo compartido* (ARC) se basa en el comportamiento más o menos incierto a priori del producto, que, a su vez, se pueden clasificar en: (a) aquellos acuerdos, con un pacto pre-especificado o no, que condicionan el reembolso, la cobertura y el precio a un estudio ad-hoc, dejando normalmente que mientras tanto el producto esté en el mercado, y (b) aquellos que basándose en la práctica clínica real, establecen el pago o el reembolso de acuerdo con el éxito del medicamento medido en resultados en salud a nivel individual de manera que la devolución de pago, en los casos que sea aplicable, se realiza en función del uso o logro para la indicación aprobada. El establecimiento de un documento de consenso teórico en relación a éstos términos y el debate sobre éstos tipos de acuerdos están en la agenda reciente de los expertos en farmacoeconomía<sup>12</sup> (2012).

En este marco, las empresas no convergen con reducir precios oficiales por razones de C/E para evitar los efectos inducidos (*spillovers*) en otros países vía precios internacionales de referencia o comercio paralelo, y suelen estar dispuestas a aceptar estos acuerdos que suponen una reducción efectiva del precio pagado, sin modificar el precio oficial, que otros países utilizan como referencia. Estos métodos tienen ventajas, como son la credibilidad adicional sobre la seguridad y la eficacia que adquiere el financiamiento del fármaco al pasar por estos procesos, y desventajas, como son la falta de transparencia sobre los precios finalmente pagados por las autoridades. Por otro lado, si bien los ARC facilitan el acceso de los pacientes a medicamentos de efectividad incierta y alto precio, los costes de monitorización son elevados y pueden tener resultados no deseados. Así, por ejemplo, la mayoría de

los acuerdos implementados en el Reino Unido están basados en aplicar descuentos o suministrar gratis determinadas cantidades de productos, y se han utilizado principalmente para productos oncológicos<sup>13</sup>. En España ya existen acuerdos innovadores aunque no se conocen sus detalles: Iressa para tratar el cáncer de pulmón no microcítico, varias propuestas promovidas por el Hospital Virgen de las Nieves<sup>14</sup>, y la incentivación de algunas autoridades para su futura utilización. Como ejemplo del desarrollo que tendrán los ARC en los próximos años, se puede observar como, el Plan de Salud de la Generalitat de Catalunya, establece como objetivo hasta 2015 la generación de diez acuerdos de éste tipo<sup>15</sup>. Todos ellos requieren definir claramente las variables de resultados en salud a utilizar para llevarse a cabo, y están sujetos a dificultades prácticas<sup>16</sup>. Dado que los ARC tienen un sentido claro cuando su función es «dar una oportunidad de comercialización» a fármacos que no serían financiados por el criterio de umbral C/E, resulta curioso que se estén planteando en contextos en que no se da oficialidad a un umbral como el caso español. Por otro lado, se plantea la cuestión de qué criterios agregados deberíamos o podríamos establecer cuando queremos una metodología única de establecimiento de precio para todas las evaluaciones que incentive la mejora de los resultados, y en consecuencia, fomente la innovación.

Claxton et al. proponen el uso de pesos en el cálculo de los ratios C/E incrementales (RCEI) que ponderan la importancia de factores que impliquen mejoras en términos de innovación, que tengan en cuenta el concepto de necesidad sanitaria y que valoren apropiadamente los efectos externos generados por las nuevas tecnologías sanitarias. Así, si frecuentemente sólo se consideran en EE los costes directos sanitarios bajo la perspectiva del SNS (por ser éste el futuro pagador o copagador de medicamentos para la sociedad), se sugiere añadir en el numerador de los RCEI los otros beneficios sociales, tales como los costes evitados asociados a cuidadores, la mayor ponderación de tecnologías que resulten en un nivel mayor de mejora terapéutica o la incorporación de efectos externos como la ganancia potencial en productividad derivada de reducir la mortalidad en personas en edad laboral, considerando estas nuevas componentes dentro de los límites del sistema para un gasto sostenible. Los precios solicitados para nuevos productos o indicaciones cuyo RCEI estuviera claramente dentro de éstos umbrales serían aprobados, aquellos que claramente no lo estuviesen serían rechazados, y aquellos sujetos a incertidumbre deberían ser recomendados «sólo en investigación». En cualquier caso, los beneficios medidos a través de estas nuevas ponderaciones deberían compararse de igual forma con todas las tecnologías disponibles para asegurar que el precio asignado refleje exactamente el mismo concepto de valor adicional. Estas propuestas podrían estar definiendo los primeros puentes para superar algunas de las objeciones y resistencias a la aplicación

del VBP<sup>17</sup>. Asimismo, anotar, adicionalmente, que hay otros países como en Alemania, donde también se está evolucionando y desarrollando en métodos más completos de evaluación económica valorando conjuntamente la calidad de vida, los efectos adversos, la mortalidad y la morbilidad<sup>18</sup>.

España está aparentemente en el proceso de creación de una estructura de evaluación de los nuevos medicamentos o nuevas indicaciones para la fijación de precios que considere oficialmente los criterios de C/E tal y como establece el RD 16/2012, que se pretende complementar a efectos prácticos con medidas como la creación de la comentada Red de Agencias de ETS. Este hecho, conjunto con la experiencia de otros países, como la inglesa, define un contexto de oportunidades y retos para una mejor y clara definición de los criterios para la aceptación o fijación de precios en España. Se deberá hacer un seguimiento para saber si las recientes referencias legislativas a los criterios C/E quedarán en la aceptación o exigencia adicional de estudios de EE con una influencia marginal respecto al actual uso de precios de referencia internacionales u otros criterios ad hoc que las comisiones o decisores implicados consideren apropiados en cada momento, y también se deberá esperar para poder concluir si las toma de decisiones se llevará a cabo y se comunicará a las empresas reguladas y a la ciudadanía de modo transparente.

## Bibliografía

1. Claxton K, Sculpher M, Carroll S. (Febrary 2011). Value-based pricing for pharmaceuticals: Its role, specification and prospects in a newly devolved NHS. CHE Research Paper 060cherp. Centre for Health Economics, University of York. Disponible en URL: [www.york.ac.uk/media/che/documents/papers/researchpapers/CHE\\_RP60\\_value\\_based\\_pricing\\_for\\_pharmaceuticals.pdf](http://www.york.ac.uk/media/che/documents/papers/researchpapers/CHE_RP60_value_based_pricing_for_pharmaceuticals.pdf)
2. Office of Fair Trading. The pharmaceutical price regulation scheme. An OFT market study. London: Office of Fair Trading, 2007. [www.of.gov.uk/shared\\_of/reports/comp\\_policy/of885.pdf](http://www.of.gov.uk/shared_of/reports/comp_policy/of885.pdf)
3. Puig-Junoy J. Conferencia en III Jornada de Farmacoeconomía. 7 de marzo de 2012. Disponible en URL: [http://pt.wkhealth.com/pt/pt-core/template-adis/phe/media/Vol\\_4\\_Iss\\_3\\_p97.pdf](http://pt.wkhealth.com/pt/pt-core/template-adis/phe/media/Vol_4_Iss_3_p97.pdf)
4. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto-Ley 9/2011, del 19 de agosto, de medidas para la mejora de la calidad y cohesión del sistema nacional de salud, de contribución a la consolidación fiscal y de elevación del importe máximo de los avales del Estado para 2011. Disponible en URL: <http://www.boe.es/boe/dias/2011/08/20/pdfs/BOE-A-2011-14021.pdf>
5. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto-Ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgente para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. Disponible en URL: <http://www.boe.es/boe/dias/2012/04/24/pdfs/BOE-A-2012-5403.pdf>
6. Puig-Junoy J. ¿Recortar o desinvertir?, Economía y Salud, AES, Diciembre 2011, nº 72. Disponible en URL: [www.econ.upf.edu/~puig/publicacions/Any2011/AES2011.pdf](http://www.econ.upf.edu/~puig/publicacions/Any2011/AES2011.pdf). Consultado el 9-3-2012.
7. Cabiedes Miragaya L. Evaluación económica de medicamentos en España: mucho ruido y pocas nueces Economía y Salud 2012; Noviembre. nº 75. Rovira Forns J y otros. La regulación del precio de los medicamentos en base al valor. Fundación Gaspar Casal. Madrid, 2012.
8. Social Value Judgements. Principles for the development of NICE guidance. Second Edition. Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk/media/C18/30/SVJ2PUBLICATION2008.pdf>
9. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? Gac Sanitaria 2002;16:334-43.
10. De Cock E, Miravittles M, González JR, Azanza-Perea JR. Valor umbral del coste por año de vida ganado para recomendar la adopción de tecnologías sanitarias en España: evidencias procedentes de una revisión de la literatura. Pharmacoconomics. Spanish Research Articles 2007;4(3):97-107. Disponible en URL: [http://pt.wkhealth.com/pt/pt-core/template-adis/phe/media/Vol\\_4\\_Iss\\_3\\_p97.pdf](http://pt.wkhealth.com/pt/pt-core/template-adis/phe/media/Vol_4_Iss_3_p97.pdf)
11. National Institute for Health and Clinical Excellence. Appraising life-extending, end of life treatments. July 2009. Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk/media/E4A/79/SupplementaryAdviceTACEoL.pdf>
12. Garrison L, et al. Performance-Based Risk-Sharing Arrangements - Good Practices for Design, Implementation and Evaluation: An ISPOR Task Force Report. FINAL DRAFT for REVIEW (Visitado a 13 de Setiembre de 2012). Disponible en URL: <http://www.ispor.org/taskforces/documents/ISPOR-Performance-Based-Risk-Sharing-Arrangements-TF-Final-Draft-Report.pdf>
13. Towse A. Value based pricing, research and development, and patient access schemes. Will the United Kingdom get it right or wrong? Br J Clin Pharmacol. 2010 Sep;70(3):360-6.
14. Gaceta Médica. 22 de junio de 2012. Sanidad propone adelantar la negociación a los precios. Disponible en URL: <http://www.gacetamedica.com/articulo.aspx?idart=641915&idcat=799&tipo=2>
15. Plà de Salut de Catalunya 2011-2015. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Disponible en URL: [http://www20.gencat.cat/docs/salut/Home/Destaquem/Documents/plasalut\\_vfinal.pdf](http://www20.gencat.cat/docs/salut/Home/Destaquem/Documents/plasalut_vfinal.pdf)
16. Badia X, Prior M. Acuerdos innovadores con la industria farmacéutica. <<Pagar por resultados>>. Farmacia Hospitalaria. 2010; 34 (2): 53-55. Disponible en URL: [http://www.sefh.es/fh/105\\_121v34n02pddf001.pdf](http://www.sefh.es/fh/105_121v34n02pddf001.pdf)
17. Value-based pricing: what will it mean in practice? Issues Panel. ISPOR 14<sup>th</sup> Annual European Congress, 5-8 November 2011, Madrid, Spain. Disponible en URL: [http://www.ispor.org/congresses/Spain1111/presentations/IP8\\_BrazierJohn.pdf](http://www.ispor.org/congresses/Spain1111/presentations/IP8_BrazierJohn.pdf)
18. IQWiG. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Version 4.0 of 23.09.2011. Disponible en URL: [https://www.iqwig.de/download/General\\_Methods\\_4-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/General_Methods_4-0.pdf)

## ORIGINALES

## Estudio de las reacciones adversas relacionadas con la infusión de paclitaxel y docetaxel

I. J. Castro<sup>1\*</sup>, M. Pons Busom<sup>1</sup>, G. I. Ballesteros Cabañas<sup>1</sup>, E. Ramió Montero<sup>1</sup>,  
A. Álvarez Méndez<sup>2</sup>, R. De Castro Chivato<sup>3</sup>, M. Centelles Ruiz<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Capiro Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona, España. <sup>2</sup>Enfermera Servicio de Farmacia, Capiro Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona, España. <sup>3</sup>Enfermera Hospital de Día, Capiro Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona, España. <sup>4</sup>Servicio de Oncología, Capiro Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona, España.

### Resumen

**Objetivo:** Determinar la incidencia de reacciones a la infusión de paclitaxel y docetaxel, y las posibles causas que pueden desencadenarlas.

**Método:** Estudio de cohortes de las infusiones de paclitaxel y docetaxel realizadas en un hospital de tercer nivel, desde julio de 2010 hasta diciembre de 2011 (18 meses). Para cada infusión se registraron los datos clínicos del paciente y los referentes al taxano administrado. Ante la aparición de una reacción durante la infusión se especificó: tipo, gravedad y si ésta obligó a la suspensión del tratamiento. Se consultaron las historias clínicas y las órdenes médicas. El seguimiento de las infusiones se realizó contactando con las enfermeras de hospital de día. Se efectuó un estudio descriptivo de las variables más relevantes incluidas en el seguimiento y se analizó si alguna de ellas podía influir en la aparición de reacciones.

**Resultados:** Durante el periodo de estudio, se administraron 357 infusiones de paclitaxel y docetaxel a 92 pacientes: media de edad 61,4 años (DE 11,1), 50,0% mujeres. Se detectaron 9 reacciones infusionales que afectaron a 8 pacientes, todas ellas causadas por docetaxel ( $\chi^2 = 8,3$ ,  $p = 0,004$ ); el 14,5% de los pacientes que lo llevaron, y siempre durante el primer o segundo ciclo de tratamiento. Las variables asociadas significativamente a la aparición de reacciones fueron: neoplasia de pulmón ( $p < 0,005$ ), esquema docetaxel-cisplatino ( $p < 0,005$ ), recibir el fármaco en primera línea ( $p = 0,021$ ) y enfermedad no avanzada ( $p = 0,014$ ).

**Conclusiones:** En nuestro centro hospitalario, docetaxel es el taxano que ha provocado más problemas de seguridad durante su infusión.

### PALABRAS CLAVE

Paclitaxel; Docetaxel; Reacción de hipersensibilidad

### Study on the adverse reactions related to paclitaxel and docetaxel infusion

#### Abstract

**Objective:** To determine the incidence of paclitaxel and docetaxel infusion-associated reactions, and the likely causes that may trigger them.

**Method:** Cohort study of the paclitaxel and docetaxel infusions carried out at a tertiary hospital from July of 2010 to December of 2011 (18 months). For each infusion, the clinical data and the drug-related data were recorded. When a reaction occurred during the infusion the following data were specified: type, severity, if treatment withdrawal was needed. The clinical charts and treatment orders were reviewed. The follow-up of the infusions were done by contacting the day-care hospital nurses. A descriptive study was done for the most relevant variables included in the follow-up and we analyzed if any of them could have had an influence on the occurrence of the reactions.

**Results:** During the study period, 357 paclitaxel and docetaxel infusions were administered to 92 patients: mean age 61.4 years (SD 11.1), 50.0% were female. 9 infusion reactions affecting 8 patients occurred, all of them caused by docetaxel ( $\chi^2 = 8.3$ ,  $p = 0.004$ ); 14.5% of the patients receiving it, and always during the first or second treatment cycle. The variables significantly associated to the occurrence of the reaction were: lung cancer ( $p < 0.005$ ), docetaxel-cisplatin regime ( $p < 0.005$ ), receiving the drug as first line ( $p = 0.021$ ), and non-advanced disease ( $p = 0.014$ ).

**Conclusions:** At our hospital, docetaxel is the taxane that has provoked the most frequent safety problems during the infusion.

### KEYWORDS

Paclitaxel; Docetaxel; Hypersensitivity reaction

Farm Hosp. 2013;37(2):88-94

Farm Hosp. 2013;37(2):88-94

☆ Este trabajo fue presentado parcialmente como comunicación tipo póster en el 56 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria que se celebró en Santiago de Compostela del 18 al 21 de octubre de 2011.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ijavieca@gmail.com (I. J. Castro).

## Introducción

Desde ya hace algunas décadas, los taxanos paclitaxel y docetaxel han demostrado ser efectivos en una gran variedad de tumores. Paclitaxel está aprobado para el tratamiento de las neoplasias de mama, pulmón (células no pequeñas) y ovario; y docetaxel para las de mama, pulmón (células no pequeñas), cabeza y cuello, adenocarcinoma gástrico y próstata<sup>1,2</sup>. La acción citotóxica de los taxanos se sustenta en la estabilización de la tubulina y la posterior formación de microtúbulos no funcionales que desencadenan una mitosis errónea, por lo que las células cancerosas dejan de dividirse y acaban por morir<sup>1-3</sup>. En estudios preclínicos, docetaxel ha demostrado ser más eficaz que paclitaxel ya que se une a la tubulina con mayor afinidad, presenta una acción directa antitumoral por activación de vías apoptóticas y una mayor retención en las células tumorales<sup>4</sup>.

Uno de los inconvenientes que presentan estas sustancias es su pobre solubilización, por ello requieren el uso de vehículos surfactantes no iónicos para su formulación. El Cremophor EL, derivado polioxietilado del aceite de ricino, es el solubilizante usado para paclitaxel y el polisorbato 80 (Tween 80), otro derivado polioxietilado, lo es para docetaxel. Estos dos vehículos incrementan las interacciones farmacológicas con otros antineoplásicos (p. ej. antraciclinas) y pueden alterar la farmacocinética de los fármacos con los que se formulan, predisponiendo a una mayor toxicidad, especialmente en el caso de paclitaxel por su farmacocinética no lineal<sup>4-6</sup>. Para minimizar las reacciones adversas, evitar la premedicación y disminuir los tiempos de administración de paclitaxel y docetaxel, se han desarrollado nuevas estrategias de formulación tales como nanopartículas de albúmina, poliglutamatos, profármacos, emulsiones o liposomas<sup>5</sup>. Hasta la fecha, sólo la nueva formulación de paclitaxel a base de nanopartículas de albúmina (Abraxane®) se ha comercializado en España.

El perfil de seguridad de estos agentes antitumorales es divergente; mientras paclitaxel está más asociado a neuropatías periféricas, mialgias y artralgias, docetaxel lo está a la retención de líquidos (aumento de peso, inflamación de los tobillos o de la zona abdominal)<sup>5,7</sup>. Aproximadamente con la misma frecuencia, los dos fármacos pueden provocar reacciones a la infusión (disnea, dolor torácico, angioedema, hipotensión, urticaria y rash cutáneo) que dependen de las propias características del taxano, del solvente o de ambos, y cuya aparición es posible que se deba, entre otras causas, a la infusión rápida de estos preparados<sup>8,9</sup>. Estas reacciones, muchas veces también llamadas reacciones de hipersensibilidad, suelen ocurrir durante los primeros minutos de infusión y generalmente en la primera o segunda dosis, pudiendo aparecer incluso con una adecuada premedicación basada en corticoides y antihistamínicos<sup>8,10</sup>.

Todo ello ha motivado nuestro interés por determinar la incidencia de reacciones adversas relacionadas con la infu-

sión de los taxanos paclitaxel y docetaxel en nuestro centro, y las posibles causas que pueden desencadenarlas.

## Método

Estudio observacional, longitudinal y prospectivo de todas las infusiones de paclitaxel o docetaxel desde julio de 2010 hasta diciembre de 2011, en un hospital universitario de nivel 3 sin trasplantes.

Los pacientes tratados con paclitaxel recibieron premedicación oral con dexametasona 8 mg el día previo a la quimioterapia, y el mismo día por vía intravenosa: ondansetron 8 mg, dexametasona 8-12 mg, dexclorfeniramina 5 mg y ranitidina 50 mg, 30 minutos antes de su administración. La premedicación usada para docetaxel consistió en dexametasona oral 8mg dos veces al día durante tres días, iniciando un día antes de la quimioterapia, y además, el mismo día por vía intravenosa: ondansetron 8 mg y dexametasona 8-12 mg, 30 minutos antes de su administración.

Las marcas comerciales utilizadas fueron *Paclitaxel Hospira*® en el caso de paclitaxel y *Taxotere*® y *Docetaxel Hospira*® para docetaxel. Docetaxel se administró en suero fisiológico de 250 ml durante 60 minutos, y paclitaxel en suero fisiológico de 500 ml en 180 minutos de infusión. En la poli-quimioterapia, los taxanos fueron administrados siempre en primer lugar, por lo que las reacciones que pudiesen aparecer durante los primeros minutos de infusión sólo podían ser atribuidas a éstos.

Se realizó un seguimiento diario de todas las administraciones de taxanos y se registraron los siguientes variables:

- Datos del paciente: edad, sexo, número de historia clínica y oncólogo responsable.
- Datos clínicos: neoplasia, estadio, antecedentes patológicos, alergias, medicación habitual y tratamientos quimioterápicos previos en el caso que los hubiera.
- Datos referentes al tratamiento oncológico: tipo de taxano (incluyendo nombre comercial), dosis, frecuencia, ciclo, quimioterapia concomitante y premedicación.
- Aparición de alguna reacción adversa medicamentosa (RAM) durante la infusión del taxano, especificando tipo y gravedad de acuerdo con la clasificación NCI-CTCAE v.3.0 2006 del National Cancer Institute<sup>11</sup>.

Para registrar los datos relacionados con el paciente se consultaron las historias clínicas. Los datos referentes al tratamiento oncológico se obtuvieron de la receta médica por paciente y ciclo de tratamiento. El seguimiento de cada infusión fue realizado por el farmacéutico responsable del área de citostáticos y el farmacéutico residente contactando con la enfermera de hospital de día encargada de administrar el taxano. La relación de cau-

salidad de las reacciones fue determinada mediante el algoritmo de Karch-Lasagna modificado<sup>12</sup>.

El análisis estadístico de las variables cualitativas y cuantitativas se realizó con el programa SPSS v.15.0. Se evaluó si la variable dicotómica principal *RAM sí - RAM no*, se asociaba o no de manera significativa con cada una de las variables independientes. La prueba de *chi-cuadrado* se empleó para las variables categóricas y la *t de Student* para la comparación de medias en muestras independientes, tomando  $p < 0,05$  como relación estadísticamente significativa.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del hospital y requirió para su realización la firma de consentimiento informado por parte de los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión.

## Resultados

Durante los 18 meses de estudio se infundieron 4.689 fármacos oncológicos, de los cuales el 7,6% correspondieron a los taxanos incluidos en el seguimiento. En total 357 infusiones de paclitaxel y docetaxel administradas a 92 pacientes (50,0% mujeres), con edades comprendidas entre 36 y 79 años, y una media de edad de 61,4 años (DE 11,1). Docetaxel fue el taxano más utilizado tanto en número de pacientes ( $n = 55$ , 57,3%) como de infusiones ( $n = 188$ , 52,7%). No se encontraron diferencias significativas en las variables basales de ambas cohortes, a excepción de la distribución de las neoplasias (tabla 1): la indicación más habitual para docetaxel fue el cáncer de mama (47,3%), mientras que para paclitaxel fue el de pulmón (53,7%). Más de la mitad de los pacientes recibieron el tratamiento en primera línea (62,5%).

Se utilizaron un total de 36 protocolos quimioterápicos, siendo el esquema más empleado tanto para docetaxel como para paclitaxel la combinación con carboplatino (cáncer de cabeza y cuello, y pulmón respectivamente) (tabla 2).

Se detectaron 9 reacciones infusionales correspondientes a 8 pacientes (8,7% del total), todas ellas causadas por docetaxel ( $\chi^2 = 8,3$ ,  $p = 0,004$ ) y siempre durante el primer o segundo ciclo de tratamiento. Así pues, el 4,8% de las infusiones de docetaxel ocasionaron una reacción, el 66,7% ( $n = 6$ ) de las cuáles aparecieron en el segundo ciclo de tratamiento y acabaron afectando al 14,5% de los pacientes que habían recibido este quimioterápico. Si se seleccionan sólo las infusiones de docetaxel administradas durante el primer o segundo ciclo, la incidencia de reacciones incrementa hasta el 10,5% de las administraciones. En todos los casos, las reacciones aparecieron en pacientes con una edad inferior a 65 años (56,3 años DE 4,1), no polimedicados, sin alergias previas conocidas y en primera línea de tratamiento.

El 66,7% ( $n = 6$ ) de las reacciones fueron consideradas como moderadas según el NCI-CTCAE v.3.0<sup>11</sup>. En uno de los casos la reacción fue considerada como muy grave ya

**Tabla 1.** Distribución de los tratamientos incluidos en el estudio (96 tratamientos correspondientes a 92 pacientes)

	Paclitaxel	Docetaxel	Total <sup>a</sup>	Valor p
<b>Tratamientos, n (%)</b>	41 (42,7)	55 (57,3)	96 (100)	-
<b>Sexo, n (%)</b>				0,837
Varones	21 (51,2)	27 (49,1)	48 (50,0)	
Mujeres	20 (48,8)	28 (50,1)	48 (50,0)	
<b>Media de edad <math>\pm</math> DE, años (rango)</b>	63,7 $\pm$ 10,9 (36-79)	59,6 $\pm$ 11,1 (39-79)	61,4 $\pm$ 11,1 (36-79)	0,079
<b>Infusiones, n (%)</b>	169 (47,3)	188 (52,7)	357 (100)	-
<b>Media de infusiones por Paciente <math>\pm</math> DE (rango)</b>	4,1 $\pm$ 3,9 (1-18)	3,4 $\pm$ 1,9 (1-9)	3,9 $\pm$ 3,4 (1-24) <sup>b</sup>	0,293
<b>Neoplasia, n (%)</b>				<0,001
Mama	8 (19,5)	26 (47,3)	34 (35,4)	
Pulmón	22 (53,7)	9 (16,4)	31 (32,3)	
Cabeza y cuello	1 (2,4)	10 (18,2)	11 (11,5)	
Próstata	0 (0)	4 (7,3)	4 (4,2)	
Vejiga	2 (4,9)	2 (3,6)	4 (4,2)	
Ovario	4 (9,8)	0 (0)	4 (4,2)	
Gástrico	0 (0)	2 (3,6)	2 (2,1)	
Otras	4 (9,8)	2 (3,6)	6 (6,2)	
<b>Estadio, n (%)</b>				0,536
No avanzado	22 (53,7)	26 (47,3)	48 (50)	
Avanzado	19 (46,3)	29 (52,7)	48 (50)	
<b>Línea de tratamiento, n (%)</b>				0,790
Primera línea	25 (61,0)	35 (63,6)	60 (62,5)	
> primera línea	16 (39,0)	20 (36,4)	36 (37,5)	
<b>Fármacos/paciente <math>\pm</math> DE</b>	3,7 $\pm$ 3,7	3,1 $\pm$ 2,7	3,3 $\pm$ 3,2	0,405
Con fármacos, n (%)	28 (68,3)	45 (81,8)	73 (76,0)	0,151
Sin fármacos, n (%)	13 (31,7)	10 (18,2)	23 (24,0)	
Polimedicados <sup>c</sup> , n (%)	13 (31,7)	13 (23,6)	26 (27,1)	0,379
No polimedicados, n (%)	28 (68,3)	42 (76,4)	70 (72,9)	

<sup>a</sup> 4 pacientes recibieron docetaxel y paclitaxel para la misma indicación.

<sup>b</sup> 1 paciente realizó 6 ciclos de docetaxel y posteriormente, 18 ciclos más de paclitaxel.

<sup>c</sup> Pacientes con  $\geq 5$  fármacos.

que se requirieron medidas de soporte vital. Este fue el único caso en el que la reacción motivó la suspensión del tratamiento. En 6 pacientes el retratamiento con docetaxel fue tolerado sin problemas y en dos pacientes se administró paclitaxel posteriormente sin incidencias (tabla 3). Según el algoritmo de Karl-Lasagna modificado<sup>12</sup> todas las reacciones fueron clasificadas como probables.

En el grupo de los varones aparecieron 5 reacciones que tuvieron como denominador común el cáncer de pulmón y el esquema *docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> + cisplatino 75mg/m<sup>2</sup> c/21 días*. Este esquema fue administrado a un

**Tabla 2.** Principales esquemas de quimioterapia basada en taxanos incluidos en el estudio

Indicación	Protocolos de quimioterapia (n = 36)	n	%
Pulmón	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> + Carboplatino AUC 5 c/21 d	20	19,8
	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> + Cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> c/21 d	6	5,9
	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> + Carboplatino AUC 5 c/21 d	2	2,0
Mama	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> + Carboplatino AUC 5 + Trastuzumab 8 mg/kg → 6 mg/kg c/21 d	7	6,9
	Docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup> c/21 d	6	5,9
	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> + Carboplatino AUC 5 c/21 d	5	5,0
	Docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup> + Trastuzumab 8 mg/kg → 6 mg/kg c/21 d	4	4,0
	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> + Trastuzumab 8 mg/kg → 6 mg/kg c/21 d	2	2,0
	Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> semanal	2	2,0
	Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> + Trastuzumab 4 mg/kg → 2 mg/kg semanales	2	2,0
Cabeza y cuello	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> + Carboplatino AUC 5 c/21 d	9	8,9
	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> + Epirubicina 60-75 mg/m <sup>2</sup> + Ciclofosfamida 600 mg/m <sup>2</sup> c/21 d	2	2,0
Ovario	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> + Carboplatino AUC 5 c/21 d	4	4,0
Próstata	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> + prednisona 5mg/12 h c/21 d	2	2,0
	Otros	28	27,7

**Tabla 3.** Características de los pacientes que presentaron reacciones durante la infusión de taxanos

Paciente*	Sexo	Edad	Neoplasia	Estadio	Taxano	Protocolo	Ciclo RAM	Gravedad	Observaciones
1	Varón	49	Pulmón	IIB	Docetaxel	D-CDDP	2	Moderada	Realiza 2 ciclos más infundiendo el docetaxel a menor velocidad
2	Varón	62	Pulmón	IIIA	Docetaxel	D-CDDP	2	Moderada	Cambia a paclitaxel sin incidencias
3	Varón	54	Pulmón	IIB	Docetaxel	D-CDDP	2	Moderada	Realiza un ciclo más infundiendo docetaxel lentamente y después cambia a paclitaxel más carboplatino sin incidencias
4	Varón	58	Pulmón	IB	Docetaxel	D-CDDP	1	Moderada	En el segundo ciclo nueva reacción de hipersensibilidad pese a pasarlo lentamente
5	Mujer	55	Mama	IIA	Docetaxel	D-H	1	Leve	Completa 4 ciclos infundiendo el docetaxel más lentamente
6	Mujer	58	Mama	I	Docetaxel	D-CBDCA	1	Moderada	Completa 6 ciclos infundiendo el docetaxel a menor velocidad
7	Mujer	54	Mama	I	Docetaxel	D-H	2	Moderada	Realiza un ciclo más infundiendo docetaxel a menor velocidad
8	Varón	58	Pulmón	IB	Docetaxel	D-CDDP	2	Muy grave	Se suspende la infusión pese a la administración lenta de docetaxel. Se cambia el tratamiento a cisplatino más vinorelbina
9	Varón	60	Pulmón	IV	Docetaxel	D-CDDP	2	Leve	Realiza 2 ciclos más infundiendo docetaxel a menor velocidad

D-CDDP: Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> + Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> c/21 días; D-H: Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> + Trastuzumab 8 mg/kg → 6 mg/kg c/21 días; D-CBDCA: Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> + Carboplatino AUC 5 c/21 días.

\* Los registros 4 y 8 corresponden al mismo paciente. Todos los pacientes presentaron la reacción infusional con la misma marca comercial de docetaxel: los casos 1 y 2 con la formulación antigua de esta misma marca.

total de 6 pacientes, por lo que el 83,3% de los que recibieron este protocolo presentaron una reacción a la infusión. En las 3 reacciones que aparecieron en mujeres, la única neoplasia implicada fue la de mama, y los protocolos quimioterápicos fueron en 2 ocasiones la combinación con trastuzumab y en una con carboplatino.

En este estudio las variables que se correlacionaron estadísticamente con la aparición de reacciones a la infusión de docetaxel fueron: neoplasia de pulmón ( $p < 0,005$ ), esquema *docetaxel-cisplatino* ( $p < 0,005$ ), recibir el fármaco en primera línea ( $p = 0,021$ ) y en enfermedad no avanzada ( $p = 0,014$ ). Sin embargo no se observó tal correlación con las variables sexo, edad y medicación habitual.

## Discusión

La efectividad de los taxanos se puede ver comprometida por la aparición de reacciones de hipersensibilidad durante su infusión. En ocasiones éstas pueden obligar a suspender el tratamiento teniendo que recurrir a otros esquemas que podrían ser menos efectivos.

En la literatura científica se describe que docetaxel y paclitaxel provocan reacciones de hipersensibilidad con una frecuencia cercana al 30%, pero disminuye hasta el 2-5% si se realiza pretratamiento con corticoides y antihistamínicos, y si se reduce la velocidad de perfusión<sup>1,2,8,13,14</sup>. En nuestro estudio, paclitaxel no provocó ninguna reacción con la premedicación utilizada e infundiéndolo durante 3 horas<sup>2</sup>. Sin embargo, con docetaxel aparecieron 9 episodios (14,5% de los pacientes) administrándolo durante una hora y pese a administrarlo en Hospital de Día la premedicación recomendada en ficha técnica<sup>1</sup>. La mayoría de las reacciones (6) fueron solventadas reforzando la premedicación, y reduciendo la velocidad de administración de 250 ml/h a 125 ml/h e incrementando posteriormente la velocidad de forma progresiva. Algunos autores, aparte de reducir la velocidad de administración también recomiendan otras opciones como disminuir la concentración de fármaco a administrar o bien considerar la aplicación de protocolos de desensibilización mediante perfusiones con dosis crecientes<sup>15-18</sup>. Existen estudios que abogan también por cambiar un taxano por otro cuando aparece una reacción de hipersensibilidad a uno de ellos<sup>19-21</sup>. Ciertamente, el cambio de uno por otro puede favorecer la continuación del tratamiento, sin embargo existe controversia al respecto ya que otros autores como Dizon et al.<sup>14</sup> opinan que esto no es posible por la existencia de una reactividad cruzada entre los taxanos. En nuestro seguimiento no hubo tal reactividad cruzada, ya que dos pacientes que presentaron una reacción infusional a docetaxel recibieron posteriormente paclitaxel sin incidencias. En 6 pacientes el retratamiento con docetaxel fue bien tolerado, sin embargo, hubo un paciente que tras presentar una reacción moderada a docetaxel, volvió a recibir este taxano y nuevamente presentó una reacción, esta vez considerada como grave y que oca-

sionó la suspensión definitiva del tratamiento. En cualquier caso, lo que sí está claro es que la administración de cualquier taxano queda contraindicada si la reacción de hipersensibilidad ocasionada por alguno de ellos es severa (grado 3-4)<sup>1,2</sup>.

Los síntomas relacionados con estas reacciones suelen aparecer en la primera o segunda infusión de la quimioterapia y, generalmente, a los pocos minutos de iniciarla, tal y como sucedió en los 9 pacientes afectados en nuestro seguimiento. Por lo tanto, se debe prestar especial atención en las primeras administraciones del taxano, disponiendo en todo momento de personal experimentado y el soporte de un equipo de reanimación en el caso que hubiera una reacción que amenace la vida del paciente<sup>22</sup>. Otros cuidados que se podrían realizar son la monitorización de la presión arterial y la observación del paciente hasta 2 horas después de la administración del taxano.

En nuestro estudio, la sintomatología del paciente que tuvo una reacción infusional a docetaxel muy grave se caracterizó por cianosis, pérdida de conciencia, crisis comicial, insuficiencia respiratoria e hipotensión. El cuadro se revirtió rápidamente tras parar la infusión y con la ayuda de corticoides, oxigenoterapia y fluidoterapia; esta reacción fue notificada al centro de farmacovigilancia regional. En los otros casos más leves las reacciones consistieron en eritema cutáneo, rubor facial, dolor lumbar, taquicardia y en algunos casos escalofríos, hipotensión y mareo. En ninguno de ellos hubo disnea o broncoespasmo.

Dos de los pacientes que presentaron una reacción de hipersensibilidad a docetaxel reconocieron no haber tomado correctamente la dexametasona pautaada el día previo a la quimioterapia (pacientes 1 y 2, tabla 3). No cabe ninguna duda, que para reducir el riesgo de aparición de estos eventos es clave concienciar a los pacientes de la toma adecuada de la premedicación que se les pauta. Administrar una premedicación basada en antihistamínicos y corticoesteroides previa al taxano es de elección puesto que ha demostrado reducir la incidencia y severidad de la retención de líquidos, así como la gravedad de las reacciones de hipersensibilidad<sup>1,2,7</sup>. Además, evita interrupciones en el tratamiento y permite incrementar las dosis acumulativas medias de los taxanos<sup>8</sup>.

Se desconoce si estas reacciones dependen del solvente, o del taxano, o de ambos componentes. Tampoco se sabe a ciencia cierta el mecanismo por el cuál aparecen. Se piensa que pueden estar mediadas por la activación del complemento, liberación inespecífica de histamina, producción de óxido nítrico o bien por la liberación de citocinas. Contrariamente a lo que sucede con los derivados del platino, en principio no se relaciona su aparición con un mecanismo mediado por las IgE, ya que las reacciones suelen aparecer a los pocos minutos de iniciar la infusión durante el primer o segundo ciclo de tratamiento, lo que sugiere que no hay necesidad de una sen-

sibilización previa<sup>23-25</sup>. Otro aspecto a tener en cuenta, y que con la bibliografía consultada no se ha podido dilucidar con exactitud<sup>8,26</sup>, es determinar si hay aspectos clínicos o subjetivos que pudieran predisponer al paciente a una reacción de hipersensibilidad aguda o a cualquier otra RAM.

En nuestro estudio los factores que se relacionaron estrechamente con la aparición de reacciones infusionales fueron: neoplasia de pulmón, esquema *docetaxel-cisplatino*, recibir el fármaco en primera línea y enfermedad no avanzada. De estos factores, en la bibliografía consultada únicamente recibir docetaxel en primera o segunda línea ha sido considerado como variable decisiva en la aparición de estas reacciones.

Por otro lado, cabe la posibilidad de que el uso concomitante de paclitaxel o docetaxel con otros antineoplásicos como trastuzumab, carboplatino o cisplatino, pueda potenciar la aparición de reacciones de hipersensibilidad, ya que éstos por sí mismos también pueden originarlas. Trastuzumab, como los taxanos, suele provocar estas reacciones en el primer o segundo ciclo, pero éstas no se presentan a los pocos segundos de iniciar la infusión<sup>27</sup>. En cambio, las reacciones de los derivados del platino ocurren mayoritariamente a partir del sexto ciclo, durante o posteriormente a su infusión<sup>25,28</sup>. En nuestro estudio, todas las reacciones aparecieron en pacientes en tratamiento poliquimioterápico con estos fármacos: 6 en combinación con cisplatino, 2 con carboplatino y 1 con trastuzumab. Sin embargo, sólo se puede hallar relación en aquéllas acaecidas durante el segundo ciclo, que es en el que se ha recibido con anterioridad la combinación de fármacos (en 6 de las 9 reacciones en nuestro estudio). Así pues, en el uso combinado sería recomendable usar una premedicación completa, monitorizar estrechamente los pacientes y saber diferenciar las reacciones de hipersensibilidad producidas por cada fármaco, para determinar el agente causal.

En referencia a los posibles sesgos o limitaciones del estudio, probablemente la incidencia de reacciones pudo haber sido mayor debido a que su evaluación constituye una variable subjetiva o blanda que depende de la percepción del observador. Por lo tanto, esta circunstancia pudo haber provocado una infranotificación de reacciones leves porque pudieron haber pasado desapercibidas. Otro sesgo a destacar, fue la utilización de dos marcas comerciales diferentes de docetaxel en distintas fases del estudio (*Taxotere*<sup>®</sup> y *Docetaxel Hospira*<sup>®</sup>), además de un cambio de formulación en el caso de *Taxotere*<sup>®</sup>. Este mismo preparado comercial fue el que presentó todas las reacciones infusionales (dos de ellas con la formulación antigua), si bien es cierto que fue con diferencia el más utilizado (91,5% de las infusiones). Los excipientes de ambas marcas comerciales son: etanol, polisorbato 80 y ácido cítrico, y en el caso de *Taxotere*<sup>®</sup> además macrogol 300. La composición cuantitativa de los excipientes no se pudo obtener de las fichas técnicas, por lo que descono-

mos si la marca comercial o sus excipientes pudieron influir en la aparición de las reacciones. Una limitación importante del estudio, y que se debe tener en cuenta para trabajos posteriores, fue la no realización de pruebas de provocación a cargo del Servicio de Alergología para poder discernir si las reacciones aparecidas fueron provocadas por el principio activo o los excipientes.

Finalmente, con los resultados obtenidos en este estudio, las medidas que se han tomado en nuestro centro han sido reforzar la premedicación de docetaxel, y realizar una administración lenta del preparado (2-3 horas) en el primer y segundo ciclo de tratamiento. Con paclitaxel se decidió continuar con la misma metodología de trabajo, según se indica en la ficha técnica.

## Conclusiones

Docetaxel es el taxano que en nuestro entorno se ha relacionado con un mayor número de reacciones adversas durante su infusión, superior a los datos descritos en la bibliografía.

Una premedicación adecuada tanto en hospital de día como en el domicilio del paciente, es crucial para reducir la incidencia de éstas.

Es imprescindible realizar más estudios para poder conocer con exactitud la etiología de estas reacciones y así poder aplicar medidas efectivas que eviten su aparición.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Ficha Técnica Docetaxel (Taxotere<sup>®</sup>) (acceso Junio 2010). Disponible en: <http://www.agemed.es>
2. Ficha Técnica Paclitaxel (Taxol<sup>®</sup>) (acceso Junio 2010). Disponible en: <http://www.agemed.es>
3. Bagnall A-M, Forbes C, Lewis R, Golder S, Kleijnen J. An update of a rapid and systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of the taxanes used in the treatment of advanced breast cancer. The National Institute for Clinical Excellence (NHS Centre for Reviews and Dissemination). University of York, Abril 2001 (acceso Junio 2010). Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11435/32235/32235.pdf>
4. Gligorov J, Lotz J-P. Preclinical Pharmacology of the taxanes: implications of the differences. *The Oncologist*. 2004;9(Supl 2):3-8.
5. Hennenfent K L, Govindan R, Novel formulations of taxanes: a review. Old wine in a new bottle? *Annals of Oncology*. 2006;17:735-49.
6. Ten Tije AJ, Verweij J, Loos WJ, Sparreboom A. Pharmacological effects of formulation vehicles: implications for cancer chemotherapy. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(7):665-85.
7. Markman M. Managing taxane toxicities. *Support Care Cancer*. 2003;11(3):144-47.
8. UpToDate. Base de datos. Infusion reactions to systemic chemotherapy; Octubre 2009 (acceso Marzo 2010). Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/infusion-reactions-to-systemic-chemotherapy>
9. Michaud LB. Methods for preventing reactions secondary to Cremophor EL. *Ann Pharmacother* 1997; 31:1402-4.

10. Weiss RB, Donehower RC, Wiernik PH, et al. Hypersensitivity reactions from Taxol. *J Clin Oncol.* 1990;8:1263-8.
11. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0; Agosto 2006. (acceso Marzo 2010). Disponible en: [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae3.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf)
12. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239-45.
13. Micromedex Health Care series. Drugs database. Thomson series (acceso Marzo 2010). Disponible en: [www.thomsonhc.com](http://www.thomsonhc.com)
14. Dizon DS, Schwartz J, Rojan A, Miller J, Pires L, Disilvestro P, et al. Cross-sensitivity between paclitaxel and docetaxel in a women's cancers program. *Gynecol Oncol.* 2006;100(1):149-51.
15. Markman M, Kennedy A, Webster K, et al. Paclitaxel-Associated Hypersensitivity Reactions: experience of the Gynecologic Oncology Program of the Cleveland Clinic Cancer Center. *J Clin Oncol.* 2000;18(1):102-5.
16. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Ida Hsu F, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:574-80.
17. Feldweg AM, Lee CW, Matulonis UA, Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to paclitaxel and docetaxel: a new standard protocol used in 77 successful treatments. *Gynecol Oncol.* 2005;96:824-49.
18. Syrigou E, Dannoos I, Kotteas E, Makrilia N, Tourkantonis I, Dilana K, et al. Hypersensitivity reactions to docetaxel: retrospective evaluation and development of a desensitization protocol. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;156(3):320-4.
19. J Lokich J, Anderson N. Paclitaxel hypersensitivity reactions: A role for docetaxel substitution. The Cancer Center of Boston. *Annals of Oncology.* 1998;9:573-4.
20. Moon C, Verschraegen CF, Bevers M, Freedman R, Kudelka AP, Kavanagh JJ. Use of docetaxel (Taxotere) in patients with paclitaxel (Taxol) hypersensitivity. *Anticancer Drugs.* 2000;11(7):565-8.
21. Bernstein BJ. Docetaxel as an alternative to paclitaxel after acute hypersensitivity reactions. *Ann Pharmacother.* 2000;34(11):1332-25.
22. Baker J, et al. Docetaxel-related side effects and their management. *European Journal of Oncology Nursing.* 2009;13:49-59.
23. Lee C, Gianos M, Klaustermeyer WB. Diagnosis and management of hypersensitivity reactions related to common cancer chemotherapy agents. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;102(3):179-87.
24. Ardavanis A, Tryfonopoulos D, Yiotis I, Gerasimidis G, Baziotis N, Rigatos G. Non-allergic nature of docetaxel-induced acute hypersensitivity reactions. *Anticancer Drugs.* 2004;15(6):581-5.
25. Sánchez-Muñoz A, Mediola Fernández C, Poza Guedes P, Canto Díez G, Bezares Montes S, Cortés Funes H. Hipersensibilidad a carboplatino y paclitaxel: revisión y recomendaciones clínicas. *Rev Oncol.* 2002;4(2):68-71.
26. Cortijo-Cascajares S, Jiménez-Cerezo MJ, Herreros de Tejada A. Revisión de las reacciones de hipersensibilidad a antineoplásicos. *Farm Hosp.* 2012;36:148-58.
27. Chung CH. Managing premedications and the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy. *Oncologist.* 2008;13:725-32.
28. Markman M, Kennedy A, Webster K, et al. Clinical Features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J Clin Oncol.* 1999;17(4):1141-5.

ORIGINALES

## Estudio de utilización, efectividad y toxicidad asociada al tratamiento con sorafenib

C. Camañas-Troyano\*, M<sup>a</sup> Moriel-Sánchez, R. M<sup>a</sup> Catalá-Pizarro

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Móstoles, Móstoles, Madrid, España.

### Resumen

**Objetivo:** Conocer la utilización, efectividad y toxicidad asociada al tratamiento con sorafenib en los pacientes oncológicos de un hospital general.

**Métodos:** Estudio observacional, retrospectivo y longitudinal de utilización, efectividad y toxicidad asociada a sorafenib. Se incluyeron los pacientes oncológicos de un hospital general universitario, que iniciaron tratamiento con sorafenib entre Enero 2007 y Diciembre 2010, ampliando el periodo de seguimiento hasta junio de 2012.

**Resultados:** Iniciaron tratamiento 31 pacientes (edad media 61,6 años, 67,7% varones). En todos se utilizó un régimen de monoterapia, empleándose dosis fijas de 400 mg cada 12 horas en el 83,87%, mientras que 5 pacientes precisaron ajuste de dosis por mala tolerancia gastrointestinal y toxicidad cutánea. Al finalizar el estudio, 3 pacientes continuaban vivos y mantuvieron el tratamiento, 27 pacientes lo suspendieron y en 1 paciente se perdió el seguimiento. Las patologías tratadas con sorafenib fueron hepatocarcinoma (38,7%), cáncer renal avanzado (35,5%), melanoma (9,7%), cáncer de tiroides (12,9%) y tumor del estroma gastrointestinal (3,2%). La mediana de supervivencia global fue de 524 días para hepatocarcinoma y de 217 días para cáncer renal. Se observaron reacciones adversas a sorafenib en el 41,9% de los pacientes.

**Conclusiones:** Este estudio revela que sorafenib es eficaz en los pacientes con hepatocarcinoma y cáncer renal, dependiendo fundamentalmente de la situación clínica inicial de los pacientes. Sorafenib es responsable de la aparición de efectos secundarios, fundamentalmente de tipo gastrointestinal y cutáneo, que requirieron ajuste de dosis y suspensión del tratamiento en algunos casos.

### Study on the usage, effectiveness, and toxicity associated to treatment with sorafenib

#### Abstract

**Objective:** To know the usage, effectiveness, and toxicity associated to Sorafenib treatment in cancer patients at a general hospital.

**Methods:** Observational, retrospective, and longitudinal study on the usage, effectiveness and toxicity associated to Sorafenib. Cancer patients at a general university hospital initiating treatment with Sorafenib were included between January of 2007 and December of 2010, with an extended follow-up period up to June of 2012.

**Results:** 31 patients started the treatment (mean age 61.6 years; 67.7% males). 83.87% received a monotherapy regimen with fixed doses of 400 mg b.i.d., whereas 5 patients required dose adjustment due to poor gastrointestinal tolerance and skin toxicity. At the end of the study, 3 patients were still alive and kept on receiving the treatment, 27 withdrew from the therapy, and 1 patient was lost to follow-up. The pathologies treated with Sorafenib were hepatocarcinoma (38.7%), advanced renal cancer (35.5%), melanoma (9.7%), thyroid cancer (12.9%), and gastrointestinal stromal tumor (3.2%). The median overall survival was 524 days for hepatocarcinoma and 217 days for renal cancer. Adverse reactions with Sorafenib were observed in 41.9% of the patients.

**Conclusions:** This study reveals that Sorafenib is effective in patients with hepatocarcinoma and renal cancer, essentially depending on the baseline clinical status of the patients. Sorafenib may be associated with the occurrence of adverse events, mainly gastrointestinal and cutaneous, requiring dose adjustment and treatment withdrawal in some cases.

#### PALABRAS CLAVE

Sorafenib; utilización de fármacos; eficacia; toxicidad farmacológica

#### KEYWORDS

Sorafenib; Drug utilization; Effectiveness; Drug toxicity

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cristina.camanas@gmail.com (C. Camañas-Troyano).

## Introducción

El progreso en la Oncología en los últimos años se debe al avance en el conocimiento de la biología molecular del cáncer<sup>1</sup>. Una de las vías de señalización más estudiadas es la de Raf/MEK (*mitogen extracellular kinase*) /ERK (*extracellular signal-regulated protein kinase*), sobreactivada en un 30% de los cánceres humanos y cuyos componentes representan excelentes dianas terapéuticas para el desarrollo de nuevos fármacos<sup>2-4</sup>.

La unión de factores de crecimiento como EGF, VEGF o PDGF- $\beta$  a sus receptores de membrana promueve la activación de los oncogenes Ras, que estimulan a las proteínas Raf y desencadenan procesos celulares que pueden inducir el fenotipo maligno y promover la angiogénesis, siendo responsables de la aparición de tumores como el cáncer renal, el carcinoma hepatocelular, el melanoma o el carcinoma papilar de tiroides.

Sorafenib inhibe la actividad tirosina quinasa de varias isoformas de Raf y de otras tirosina quinasas<sup>5</sup> y está aprobado para el tratamiento del carcinoma hepatocelular (HCC) y del carcinoma avanzado de células renales (CCR) en los que ha fracasado la terapia previa con interferón- $\alpha$  o interleukina-2 (IL-2) o que se consideran inapropiados para dicha terapia<sup>6</sup>, aunque también ha sido utilizado en el angiosarcoma, tumores del estroma gastrointestinal (GIST) o cáncer de tiroides<sup>7</sup>.

Los hepatocarcinomas son tumores altamente vascularizados en los que se ha observado un papel destacado de la vía VEGF en su desarrollo y progresión<sup>8,9</sup>. La eficacia de sorafenib en HCC se demostró en el ensayo clínico fase III SHARP<sup>10</sup>, que incluyó a 602 pacientes con HCC avanzado que no habían recibido terapia previa, demostrando una mediana de supervivencia global (SG) superior de sorafenib frente a placebo (10,7 meses frente a 7,9 meses;  $p = 0,001$ ).

Asimismo Cheng y colaboradores demostraron que en 271 pacientes asiáticos con HCC avanzado que no habían recibido terapia anteriormente, la SG obtenida fue de 6,5 meses con sorafenib frente a 4,2 meses con placebo ( $p = 0,014$ )<sup>11</sup>.

Según la Guía de Práctica Clínica ESMO para el HCC<sup>12</sup>, las opciones terapéuticas están determinadas por la extensión de la enfermedad, el patrón de crecimiento del tumor, la función hepática de reserva y el estado basal del paciente. En el caso de tumores resecables, en pacientes sin cirrosis hepática, la opción terapéutica óptima es la resección quirúrgica sin necesidad de tratamiento adyuvante; mientras que en pacientes cirróticos, la resección quirúrgica y el trasplante hepático son opciones a considerar según la función hepática de reserva, aunque sólo un 5% de los HCC son susceptibles de trasplante. En el caso de tumores no resecables, se considerará la hepatectomía total con trasplante hepático y/o técnicas de ablación local entre las que se incluyen la radiofrecuencia (RFA), la quimioembolización transarterial (TACE) y la in-

yección percutánea de etanol (PEI). La quimioterapia intravenosa no ha demostrado eficacia y sólo sorafenib se considera el tratamiento de elección en el HCC avanzado<sup>13</sup>.

Los ensayos citados anteriormente también evaluaron la seguridad de sorafenib. En el ensayo SHARP se observó una incidencia global de efectos adversos relacionados con sorafenib del 80% frente al 52% del grupo placebo, fundamentalmente síndrome constitucional (31%), reacciones gastrointestinales (69%) y cutáneas (72%)<sup>10</sup>, que se clasificaron en función de la gravedad según los criterios CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) del *National Cancer Institute* (NCI)<sup>14</sup>. Aunque la mayoría de las reacciones adversas (RAM) fueron de carácter leve, otras alcanzaron mayor gravedad (grado 3) como por ejemplo diarrea (8%), síndrome mano-pie (8%), hipertensión (2%) y dolor abdominal (2%). En cuanto a las alteraciones en las pruebas de laboratorio cabe destacar la presencia de hipofosfatemia de grado 3 (11%) y trombocitopenia de grado 3-4 (4%)<sup>10</sup>.

La reducción de dosis como consecuencia de la aparición de RAM fue del 26% con sorafenib frente al 7% con placebo, siendo las más comunes diarrea (8%), síndrome mano-pie (5%) y rash cutáneo o descamación (3%). La suspensión del tratamiento como consecuencia de RAM fue necesaria en el 11% de los pacientes que recibieron sorafenib frente al 5% del grupo placebo, principalmente por eventos gastrointestinales (6%), fatiga (5%) y disfunción hepática (5%)<sup>10</sup>.

En el ensayo que realizó Cheng, las RAM de grados 3 y 4 más frecuentes fueron síndrome mano-pie (10,7%), diarrea (6%) y fatiga (3,4%), que dieron lugar a reducción de dosis por síndrome mano-pie en el 11,4% y por diarrea en el 7,4%. No se documentó la interrupción del tratamiento con sorafenib como consecuencia de estos efectos adversos<sup>11</sup>.

En el estudio realizado por Wörns, se suspendió el tratamiento en el 61,8% de los pacientes por diversas causas: progresión tumoral (32,3%), éxitus (17,6%), efectos adversos (8,8%) o incumplimiento terapéutico (2,9%)<sup>15</sup>.

En el cáncer renal avanzado la señalización alterada a través del receptor del EGF origina un incremento en la síntesis de VEGF y PDGF- $\beta$  y promueve la angiogénesis tumoral<sup>16,17</sup>.

La eficacia de sorafenib en el CCR avanzado se demostró en el ensayo fase III TARGET, que comparó sorafenib 400 mg cada 12 horas con placebo en 451 pacientes con CCR resistente a terapia estándar, demostrando mayor SG de sorafenib (19,3 meses frente a 15,9 meses). Como tratamiento previo en el grupo de sorafenib, se documentó nefrectomía en el 94%, IL-2 en el 42%, IFN- $\alpha$  en el 68% y la combinación de IL-2 e IFN- $\alpha$  en el 27% de los pacientes<sup>18</sup>.

Según las guías de práctica clínica publicadas<sup>19,20</sup>, el tratamiento de elección en el CCR localizado es la nefrectomía total o parcial, mientras que en la enfermedad

avanzada, además de la nefrectomía, se emplean en primera línea sunitinib, temsirolimus, pazopanib o una combinación de bevacizumab e IFN- $\alpha$ , y en segunda línea, se recomienda sorafenib o pazopanib en pacientes no respondedores a citoquinas, o bien everolimus en pacientes refractarios a inhibidores de tirosina quinasa.

La seguridad de sorafenib se evaluó en el ensayo fase II realizado por Ratain, destacando como RAM más frecuentes fatiga (73%), rash cutáneo o descamación (66%), síndrome mano-pie (62%) y diarrea (58%)<sup>21</sup>.

En el ensayo TARGET también se demostró la seguridad de sorafenib; las RAM más comunes fueron diarrea (43%), rash (40%), fatiga (37%), reacciones cutáneas mano-pie (30%) y náuseas (23%). La toxicidad hizo necesaria la reducción de dosis (13%) o bien, dio lugar a interrupción del tratamiento (10%)<sup>18</sup>. Otros estudios también describen alteraciones en la función tiroidea, como hipotiroidismo (18%) e hipertiroidismo (3%)<sup>22</sup>.

Para observar la influencia de la edad, Eisen estratificó la población de estudio en dos grupos (<70 años y  $\geq$ 70 años) y demostró que los efectos de sorafenib en cuanto a eficacia y frecuencia o gravedad de RAM eran similares con independencia de la edad<sup>23</sup>.

Por último, debido a que se trata de pacientes pluripatológicos con una terapia compleja, que son seguidos por diferentes especialistas, el tratamiento debe enfocarse desde un punto de vista multidisciplinar<sup>9</sup>. Esto es una oportunidad para el farmacéutico de hospital que, formando parte del equipo multidisciplinar, puede hacer recomendaciones al paciente, alertar al oncólogo de estos efectos, implicarse en el seguimiento de la terapia y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

El *objetivo general* del presente estudio es conocer la utilización, efectividad y toxicidad asociada al tratamiento con sorafenib en los pacientes oncológicos de un hospital general.

Como *objetivos específicos* se definen los siguientes:

- Analizar las características generales de los pacientes sometidos a tratamiento con sorafenib, desde un punto de vista demográfico y clínico.
- Evaluar la efectividad del tratamiento en función del diagnóstico.
- Analizar la toxicidad asociada al tratamiento y clasificarla en función de su gravedad.
- Analizar la frecuencia y las causas de suspensión de tratamiento y de ajuste de dosis.

## Métodos

Se diseñó un estudio observacional de tipo retrospectivo y longitudinal de utilización, efectividad y toxicidad asociada al uso de sorafenib. Se incluyeron todos los pacientes valorados en la consulta de Oncología de un Hospital General Universitario, que iniciaron tratamiento con sorafenib en el periodo comprendido entre Enero de 2007

y Diciembre de 2010. El periodo de seguimiento de seguimiento de los pacientes se prolongó hasta junio de 2012.

Se recopilaron, para cada paciente, las siguientes variables de estudio:

- *Variables demográficas y clínicas*: sexo, edad, antecedentes personales, diagnóstico, escala ECOG, metástasis, tratamientos oncológicos previos.
- *Variables de tratamiento*: pauta posológica de sorafenib, duración y causa de suspensión de tratamiento o ajuste de dosis.
- *Variables de efectividad*: supervivencia global.
- *Variables de toxicidad*: RAM observadas durante el periodo de estudio y determinaciones analíticas: niveles de albúmina, fosfato, linfocitos, plaquetas y electrolitos (sodio, potasio y calcio) antes y durante el tratamiento (al inicio y en los meses 1, 3, 6 y 12).

La gravedad de la toxicidad se evaluó siguiendo los criterios CTCAE del NCI<sup>14</sup>.

Los datos se obtuvieron del módulo de Pacientes Externos del programa informático Farmatools<sup>®</sup> del Servicio de Farmacia, de la aplicación informática Weblab<sup>®</sup> del Servicio de Análisis Clínicos y de la revisión de informes e historias clínicas de los pacientes seleccionados para el estudio. Los datos analíticos se recopilaron antes y durante el tratamiento con sorafenib.

A través del procesador de datos estadísticos SPSS 18.0 para Windows se realizó un análisis estadístico descriptivo, utilizando medias o medianas (con desviación estándar y rango) para las variables cuantitativas y porcentajes para las cualitativas. Los datos obtenidos de las diferentes variables de estudio definidas fueron sometidos a la prueba de normalidad Shapiro-Wilk, dado el tamaño de la muestra. También se realizó un análisis estadístico bivariable con la técnica Chi-cuadrado para determinar la asociación entre variables cualitativas y se emplearon las pruebas t de Student y Wilcoxon para analizar las variables analíticas antes y durante el tratamiento con sorafenib en función del grado de normalidad de las variables. Para la determinación de la supervivencia global se estimaron las respectivas curvas de supervivencia de Kaplan-Meier.

## Resultados

Durante el periodo comprendido entre Enero de 2007 y Diciembre de 2010 iniciaron tratamiento con sorafenib 31 pacientes. En la tabla 1 se describen las características generales de la muestra estudiada. El 77,4% de los pacientes presentaba comorbilidades, principalmente hipertensión arterial (41,9%), diabetes mellitus tipo 2 (19,3%), hiperplasia benigna de próstata (16,1%) e insuficiencia cardiaca congestiva (12,9%) y tomaba un promedio de 6,6 fármacos diarios. El tratamiento farmacológico completo de los pacientes se muestra en la figura 1, con un

**Tabla 1.** Características generales

Variable			
Sexo - N (%)	Mujer	10	(32,3)
	Varón	21	(67,7)
Edad (años) - M (ds)		61,6	(11,5)
	Mediana (rango)	61	(27-81)
Antecedentes personales		N	%
Hábitos de vida	Fumador/bebedor	6	19,4
	Exfumador/exbebedor	6	19,4
	No hábitos tóxicos	13	41,9
	No consta	6	19,4
VHC/VHB/cirrosis	Sí	8	25,8
	No	18	58,1
	No consta	5	16,1
Alergias a medicamentos	Sí	4	12,9
	No	23	74,2
	No consta	4	12,9
Comorbilidades	Sí	24	77,4
	No	7	22,6
Tratamiento concomitante	Sí	24	77,4
	No	7	22,6

N: Número; M: Media; ds: desviación estándar; %: porcentaje.

elevado consumo de analgésicos, neurolépticos/psicótropos y protectores gástricos.

En la tabla 2 se detallan las características clínicas basales de los pacientes en función del diagnóstico. Destaca la utilización de sorafenib en el 74,2% para las dos indicaciones recogidas en ficha técnica (HCC en el 38,7% y CCR en el 35,5%). El tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el comienzo del tratamiento con sorafenib fue de 5,17 años.

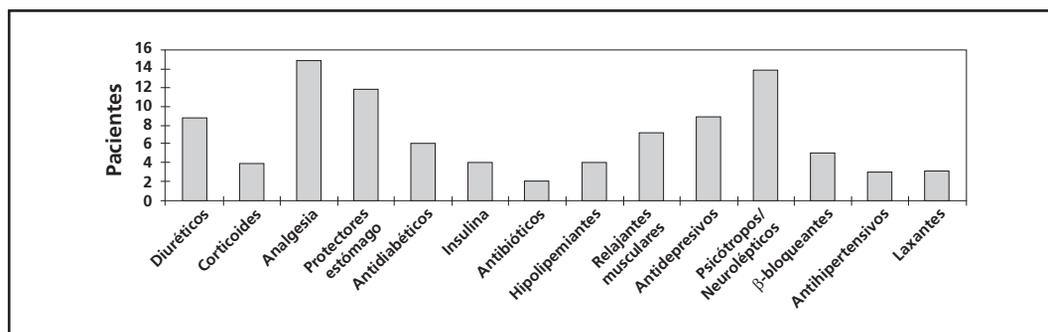
El 60,9% de los pacientes recibió otros tratamientos antineoplásicos previos, siendo sorafenib la primera opción terapéutica para 9 de los 12 pacientes diagnosticados de HCC, dos pacientes recibieron TACE y otro fue sometido a hepatectomía parcial como terapia previa. En

**Tabla 2.** Características clínicas basales en función del diagnóstico

Variable		
<b>Diagnóstico - N (%)</b>		
HCC	12	(38,7)
CCR	11	(35,5)
Cáncer tiroides	4	(12,9)
Melanoma	3	(9,7)
GIST	1	(3,2)
<b>Edad - M (ds)</b>		
HCC	60,9	(15,7)
CCR	66,6	(7,9)
Cáncer tiroides	55,5	(2,6)
Melanoma	56,3	(5,1)
GIST	55	
<b>Escala ECOG - N (%)</b>		
HCC		
0	4	(33,3)
1	7	(58,3)
2	1	(8,3)
CCR		
1	6	(54,6)
2	3	(27,3)
3	2	(18,2)
Cáncer tiroides		
1	2	(50)
2	2	(50)
Melanoma		
1	2	(66,7)
2	1	(33,3)
GIST		
2	1	(100)

N: Número; M: Media; ds: desviación estándar; %: porcentaje; HCC: hepatocarcinoma; GIST: tumor estroma gastrointestinal; CCR: cáncer renal; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

cuanto al CCR, un paciente fue tratado con IL-2 y bevacizumab y 10 pacientes recibieron sunitinib como terapia previa a sorafenib (2 de ellos recibieron también radioterapia local, uno IL-2 y otro IL-2 e IFN).

**Figura 1.** Tratamiento farmacológico concomitante.

Se utilizó un régimen de monoterapia en la totalidad de los casos, empleándose dosis fijas de 400 mg dos veces al día en el 83,87% de los pacientes, mientras que los 5 pacientes restantes fueron tratados con 400 mg al día o 200 mg dos veces al día. El motivo de ajuste de dosis fue la mala tolerancia gastrointestinal en tres pacientes y toxicidad cutánea en dos de ellos (grado 2-3).

Se estudió la presencia de enfermedad hepática o hábitos tóxicos en los 12 pacientes afectados de HCC, encontrándose que el 58,3% presentaban además VHC/VHB o cirrosis ( $p=0,026$ ) y el 33,3% tenía hábitos tóxicos, mientras que el 16,7% eran ex fumadores o ex bebedores. El 16,7% de los pacientes con HCC presentaban metástasis.

También se analizó la relación del sexo y el tipo de cáncer, resultando que HCC, CCR y GIST son más frecuentes en hombres, mientras que el melanoma y el cáncer de tiroides se diagnosticaron más en mujeres ( $p=0,003$ ).

En la tabla 3 se describen las características del tratamiento con sorafenib en función de las dos indicaciones recogidas en ficha técnica. La mediana de duración de tratamiento fue de 109 días (rango: 14-1350). Al finalizar el periodo de seguimiento, 3 pacientes continuaban vivos y mantenían el tratamiento, 27 pacientes lo suspendieron (29,6% por RAM, 29,6% por progresión tumoral y el 40,7% por éxitus) y en 1 paciente se perdió el segui-

**Tabla 3.** Características del tratamiento en función del diagnóstico

Hepatocarcinoma (N = 12)		
<b>Duración de tratamiento (días)</b>		
Mediana	249,5	
Rango	26-1350	
<b>Suspensión de tratamiento (N = 10)</b>		
Causas N- (%)		
- Éxitus	4	(40)
- RAM	2	(20)
- Progresión tumoral	4	(40)
<b>Pacientes vivos al final de seguimiento N- (%)</b>		
	2	(16,7)
Cáncer renal avanzado (N = 11)		
<b>Duración de tratamiento (días)</b>		
Mediana	212	
Rango	21-454	
<b>Suspensión de tratamiento (N = 11)</b>		
Causas N- (%)		
- Éxitus	3	(27,3)
- RAM	4	(36,3)
- Progresión tumoral	4	(36,3)
<b>Pacientes vivos al final de seguimiento N- (%)</b>		
	0	0

N: Número; %: porcentaje.

**Tabla 4.** Efectividad del tratamiento en función del diagnóstico

Hepatocarcinoma (N = 12)	
<b>SG (días)</b>	
Mediana	524
IC 95%	0-1105,05
Cáncer renal avanzado (N = 11)	
<b>SG (días)</b>	
Mediana	217
IC 95%	138,2-295,8

N: Número; %: porcentaje.

miento. De los que sobrevivieron, 2 presentaban HCC y se trataron durante 1.339 y 1.350 días, respectivamente; mientras que el que presentaba carcinoma de tiroides tuvo un tiempo de exposición al fármaco de estudio de 1.006 días.

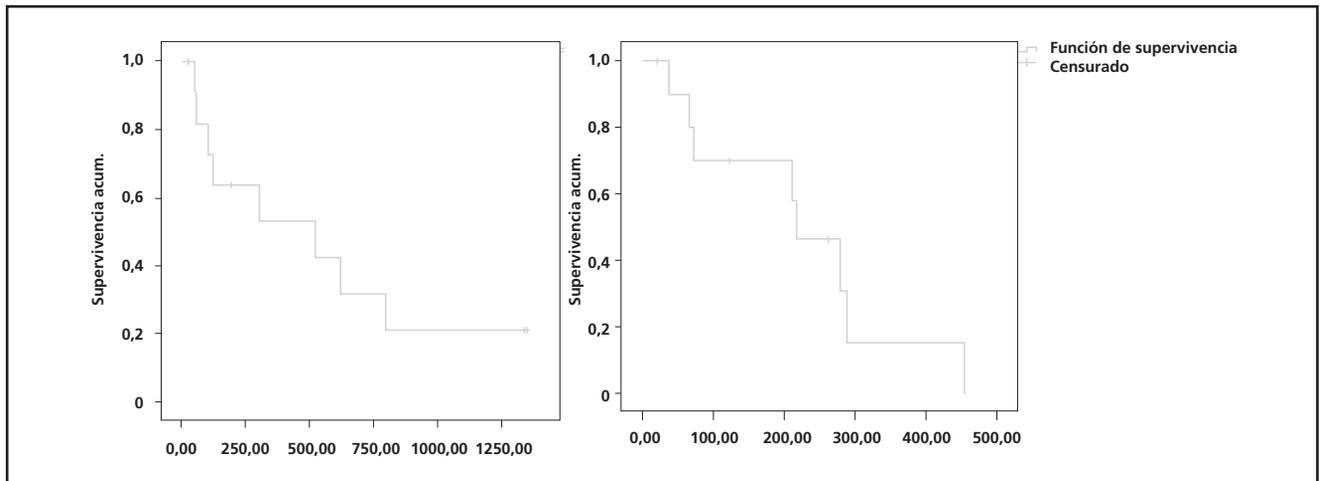
Los datos de SG para el análisis de efectividad del tratamiento en función de las indicaciones recogidas en ficha técnica se encuentran recogidos en la tabla 4. En la figura 2 se muestran las curvas de supervivencia global para HCC y CCR, respectivamente.

Durante la revisión de las historias clínicas de los pacientes, se pudieron recoger diferentes variables de toxicidad asociadas al tratamiento. Se detectaron RAM en el 41,9% de los pacientes. En la tabla 5 se detallan las más frecuentes así como el grado de toxicidad. Una vez estratificada la población de estudio en dos grupos etáreos se observó que el 74,2% de los pacientes tenía menos de 70 años y de ellos, el 30,4% presentaba RAM, a diferencia del 75% de pacientes mayores de 70 años con RAM ( $p=0,028$ ).

Con respecto a los datos obtenidos sobre la posible toxicidad analítica del fármaco, se obtuvieron descensos de los niveles de albúmina ( $p=0,916$ ) y fosfato ( $p=0,08$ ) pero dentro de los límites de normalidad (albúmina 3,5-5 g/dL, fosfato 2,6-4,8 mg/dL). Los niveles de linfocitos disminuyeron ( $p=0,91$ ) durante el primer mes de tratamiento y posteriormente alcanzaron un valor incluso superior al obtenido antes de iniciar el tratamiento ( $p=0,60$ ), manteniéndose dentro del rango de normalidad ( $1-4 \times 10^9/L$ ). El recuento plaquetario siguió un camino paralelo al anterior y las cifras se incrementaron durante todo el periodo de estudio ( $p=0,50$ ) a excepción de un descenso correspondiente al sexto mes de tratamiento ( $p=0,41$ ), con valores dentro de los márgenes de normalidad establecidos ( $150-450 \times 10^9/L$ ). Las determinaciones de electrolitos (sodio, potasio y calcio) no sufrieron apenas alteraciones.

## Discusión

El HCC es la sexta neoplasia más frecuente a nivel mundial y la tercera en cuanto a muertes relacionadas



**Figura 2.** Curvas de supervivencia global en función del diagnóstico: hepatocarcinoma (izquierda) y cáncer renal avanzado (derecha).

con el cáncer<sup>10,13</sup>. Suele diagnosticarse entre los 50-60 años, con mayor frecuencia en hombres y siendo la causa más habitual la infección crónica por el VHB, si bien en los países occidentales predomina la infección por el virus de la hepatitis VHC y el consumo de alcohol<sup>10</sup>. Los datos obtenidos en nuestro estudio están en consonancia con los descritos en la bibliografía<sup>12,13</sup> en relación a la edad media de diagnóstico, a la asociación con el daño hepático crónico (VHB/VHC y hábitos tóxicos) ( $p < 0,05$ ) y a la incidencia superior en varones, que resultó estadísticamente significativa ( $p = 0,003$ ).

Según Jelic<sup>12</sup> la opción curativa quirúrgica está limitada a pacientes muy seleccionados, ya que sólo uno fue sometido a hepatectomía parcial, al igual que la utilización de TACE, que tan sólo se empleó en 2 pacientes. En cambio, el tratamiento farmacológico de elección en HCC avanzado fue sorafenib en el 75% de los pacientes.

El CCR avanzado representa el 2% de las neoplasias diagnosticadas en adultos, siendo más frecuente en hombres con una incidencia superior entre los 50-70 años<sup>18</sup>. Estos datos coinciden con los obtenidos en nuestro estudio, en el que la frecuencia de aparición de CCR es superior en hombres y la media de edad se sitúa en los 66,6 años. Un aspecto a tener en cuenta es que, en nuestra población de estudio, todos los pacientes con CCR presentaban el subtipo de células claras. En consonancia con la guía ESMO<sup>20</sup>, la terapia inicial en el 90,9% de los pacientes incluyó el fármaco sunitinib y en el 9,1% con IL-2, mientras que sorafenib fue prescrito como segunda opción terapéutica.

Después de estratificar la población de estudio en dos grupos etáreos, resultó que los pacientes mayores de 70 años toleraban peor el tratamiento ( $p = 0,028$ ) a diferencia del estudio de Eisen et al<sup>23</sup>, que concluye que no hay diferencia en la frecuencia y gravedad de RAM en función de la edad, hecho que el autor relaciona con las medidas profilácticas y de mantenimiento encaminadas a controlar los síntomas gastrointestinales y dermatológicos.

Casi el 80% de la población de estudio tomaba otros fármacos para las patologías concomitantes, lo que corrobora el enfoque multidisciplinar del tratamiento<sup>9</sup>. Destaca el elevado consumo de protectores gástricos tipo inhibidores de la bomba de protones como el omeprazol, del que cabe mencionar la posible interacción farmacocinética existente con sorafenib que fue objeto de intervenciones desde el Servicio de Farmacia encaminadas a la prescripción de otro tipo de antiulcerosos.

Con respecto a la efectividad del tratamiento, la mediana de SG obtenida en los pacientes diagnosticados de HCC fue de 524 días, cifra superior a los 321 días del estudio SHARP<sup>10</sup> y a los 195 días obtenidos por Cheng et al<sup>11</sup>. Esto podría relacionarse con el hecho de que sólo el 16,7% de nuestros pacientes presentaba diseminación extrahepática al inicio del tratamiento, un factor pronós-

**Tabla 5.** Reacciones adversas a sorafenib observadas durante el periodo de estudio

RAM	N	%	CTCAE
Crisis hipertensiva	2	6,4	2
Ronquera crónica	1	3,2	1
Jaquecas	1	3,2	2
Alteraciones gastrointestinales*			
Náuseas	1	3,2	3
Vómitos	1	3,2	2
Diarrea	6	19,4	1-2
Astenia	2	6,5	2-3
Anorexia	1	3,2	2
Alteraciones cutáneas**			
Síndrome mano-pie	5	16,1	1-2
Rash cutáneo	1	3,2	2-3

RAM: Reacción adversa medicamento; N: número; %: Porcentaje.  
\*Reducción de dosis en 3 pacientes. Suspensión de tratamiento en 4 pacientes. \*\*Reducción de dosis en 2 pacientes. Suspensión de tratamiento en 5 pacientes.

tico de mortalidad del carcinoma hepatocelular<sup>11</sup>, frente al 53% de los pacientes del ensayo SHARP y el 68,7% de Cheng et al, que fueron tratados con Sorafenib. Esto sugiere que los pacientes de nuestro estudio se encontraban en un estadio menos avanzado de la enfermedad.

La mediana de supervivencia global alcanzada para los pacientes diagnosticados de CCR (217 días) contrasta con la del estudio TARGET (579 días), dato que se puede explicar por las diferencias en la calidad de vida de los pacientes al inicio del tratamiento, ya que en nuestro estudio el 45,5% de los pacientes presentaba un ECOG 2-3, que podría empeorar la tolerancia al tratamiento, frente al 2% del estudio TARGET<sup>18</sup>.

La pauta posológica empleada con el fármaco de estudio se ajustó a la ficha técnica en la mayoría de los casos, estableciéndose reducciones de dosis por mala tolerancia y/o toxicidad cutánea moderada-grave (grado 2-3) en el 16,13% de pacientes. Este dato resultó similar al publicado por Escudier en el ensayo TARGET (13%) pero inferior al obtenido en el ensayo SHARP (26%). La gravedad de las reacciones adversas que fueron motivo de reducción de dosis está en consonancia con la publicada en la bibliografía<sup>10,11,18</sup>.

Durante el periodo de estudio se suspendió el tratamiento al 87,09% de los pacientes; la causa de interrupción fue la presencia de RAM en el 20% de los pacientes con HCC, superior al 8,8% publicado por Wörns<sup>15</sup> o al 11% obtenido por Llovet<sup>10</sup>, mientras que en CCR la suspensión por RAM fue del 36,3%, también superior al 10% recogido en la bibliografía<sup>18,19</sup>, probablemente relacionado con el ECOG inicial del paciente. En cuanto a la suspensión del tratamiento por progresión tumoral, se obtuvo un porcentaje similar para HCC (40%) y CCR (36,3%); este dato estaba en consonancia con el publicado para HCC (32,3%)<sup>10</sup> sin poder establecer comparación para el caso de CCR debido a la ausencia de datos en la bibliografía.

Durante el periodo de estudio no se notificó ningún caso de suspensión de tratamiento por incumplimiento terapéutico a diferencia de lo recogido por Wörns<sup>15</sup>, lo que demuestra el elevado grado de adherencia de nuestros pacientes.

Los porcentajes de reacciones adversas obtenidos en nuestra población, tales como alteraciones cutáneas (19,4%) incluidos síndrome mano-pie (16,1%) o rash (3,2%) o alteraciones de tipo gastrointestinal (25,8%) como diarrea (19,4%), náuseas (3,2%) o vómitos (3,2%) resultaron inferiores a los publicados<sup>10,11,18</sup>.

La presencia de alteraciones gastrointestinales fue el efecto adverso más común encontrado en nuestro estudio, coincidiendo con los resultados obtenidos por Llovet<sup>10</sup> y Escudier<sup>18</sup> y a diferencia de lo publicado por Ratain et al<sup>21</sup>, donde la aparición de fatiga (73%) supuso el efecto adverso más frecuente. En contraste con lo recogido en la bibliografía<sup>10,18</sup>, en nuestra población no se notificó ningún caso de dolor abdominal.

La gravedad de las reacciones gastrointestinales o cutáneas, incluyendo síndrome mano-pie (grado 1-2), coincidió con la de referencia<sup>10,21</sup>, aunque otras como la aparición de rash, náuseas o astenia alcanzaron un grado 3.

En general, la incidencia global de efectos adversos que se obtuvo en el estudio (41,9%) resultó inferior al 80% publicado en la bibliografía<sup>10</sup>. Las diferencias en cuanto al porcentaje de aparición de RAM podrían estar relacionadas con el diseño del estudio, ya que para evaluar la toxicidad sería más recomendable un diseño prospectivo, así como un registro de efectos adversos más exhaustivo y detallado en la historia clínica. Además, el seguimiento de estos pacientes fue complejo al tratarse de pacientes ambulatorios, por lo que el establecimiento de un programa de Farmacovigilancia desde el Servicio de Farmacia podría paliar esta limitación.

Después de revisar las analíticas realizadas se puede concluir que, en nuestra población de estudio no hubo variaciones estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en ninguno de los parámetros de laboratorio estudiados a pesar de lo encontrado en la bibliografía referente a hipofosfatemia grado 3, trombocitopenia grado 4, hipoalbuminemia o linfopenia.

En conclusión, nuestro estudio revela que sorafenib es eficaz en los pacientes con hepatocarcinoma y cáncer renal, siendo determinante la situación clínica inicial en los resultados obtenidos. Sorafenib es responsable de la aparición de efectos secundarios, fundamentalmente de tipo gastrointestinal y cutáneo, que requirieron ajuste de dosis y suspensión del tratamiento en algunos casos.

## Bibliografía

1. Cortes-Funes H, Colomer R, editores. Tratado de Oncología. Tomo I. Ediciones Permanyer. Barcelona; 2009.
2. Gollub JA, Wilhelm S, Carter C, Kelley SL. Role of Raf Kinase in cancer: therapeutic potential of targeting the Raf/MEK/ERK signal transduction pathway. *Semin Oncol.* 2006;33:392-406.
3. Faivre S, Djelloul S, Raymond E. New paradigms in anticancer therapy: targeting multiple signaling pathways with kinase inhibitors. *Semin Oncol.* 2006;33:407-20.
4. Sridhar S, Hedley D, Siu L. Raf kinase as a target for anticancer therapeutics. *Mol Cancer Ther.* 2005;4(4):677-85.
5. Wilhelm S, Adnane L, Newell P, Villanueva A, Llovet JM, Lynch M. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Mol Cancer Ther.* 2008;7(10):3129-40.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Sorafenib (Nexavar®). Disponible en: [www.agemed.es](http://www.agemed.es)
7. Sorafenib Drug Information. UpToDate 2012, [citado 2-junio-2012]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/sorafenib-drug-information>
8. Peck-Radosavljevic M. Hepatocellular carcinoma: the place of new medical therapies. *Ther Adv Gastroenterol.* 2010;3(4):259-67.
9. Gish R, Marrero JA, Benson AB. A multidisciplinary approach to the management of hepatocellular carcinoma. Systemic therapy for advanced stage hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;6(3 Suppl 7):1-16.
10. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, for the SHARP Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N England J Med.* 2008;359:378-90.

11. Cheng A, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asian-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(1):25-34.
12. Jelic S, Sotiropoulos GC. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21(Supl 5):59-64.
13. Keating GM, Santoro A. Sorafenib: a review of its use in advanced hepatocellular carcinoma. *Drugs.* 2009;69(2):223-40.
14. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Versión 4.0. Publicado el 29 de mayo de 2009 (v4.03: 14 de junio de 2010). US Department of Health Human Services. National Cancer Institute (NCI). Disponible en: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf)
15. Wörns MA, Weinmann A, Pflingst K, Schulte-Sasse C, Messow CM, Schulze-Bergkamen, et al. Safety and efficacy of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma in consideration of concomitant stage of liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol.* 2009; 43(5):489-95.
16. Schoffski P, Dumez H, Clement P, Hoeben A, Prenen H, Wolter P, et al. Emerging role of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of advanced renal cell cancer: a review. *Ann Oncol* 2006;17:1185-96.
17. Atkins MB. Molecularly targeted therapy for advanced renal carcinoma. UpToDate 2011, [citado el 24-enero-2011]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/online>
18. Escudier B, Eisen T, Stadler W, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, for the TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Eng J Med.* 2007;356:125-34.
19. Oudar S, George D, Medioni J, Motzer R. Treatment options in renal cell carcinoma: past, present and future. *Ann Oncol.* 2007;18 (Supl 10):25-31.
20. Escudier B, Kataja V. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol.* 2010;21(Supl 5):137-9.
21. Ratain MJ, Eisen T, Stadler W, Flaherty KT, Kaye SB, Rosner GL, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:2505-12.
22. Tamaskar I, Bukowski R, Wood L. Thyroid function test abnormalities in patients with metastatic renal cell cancer treated with sorafenib. *Ann Oncol.* 2008;19:265-8.
23. Eisen T, Oudard S, Szczylik, Gravis G, Heinzer H, Middleton R. Sorafenib for older patients with renal cell carcinoma: Subset analysis from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:1454-63.

ORIGINALES

## Extemporaneous clobazam suspensions for paediatric use prepared from commercially available tablets and pure drug

F. Buontempo<sup>a,b§</sup>, M. A. Moretton<sup>a,c§</sup>, E. Quiroga<sup>d</sup>, D. A. Chiappetta<sup>a,c\*</sup>

<sup>a</sup>Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Buenos Aires, Argentina.

<sup>b</sup>Pharmacy Service, Pediatric Hospital J.P. Garrahan. <sup>c</sup>National Science and Technical Research Council (CONICET).

<sup>d</sup>Quality Control Laboratory, College of Pharmacists of Buenos Aires Province, Argentina.

### Abstract

**Objective:** Two clobazam aqueous suspensions for paediatric oral usage (5 mg/ml) were investigated to determinate its physicochemical stability under different storage conditions.

**Method:** Formulations were stored at 4 and 25 °C and the clobazam content was determined by High Performance Liquid Chromatography. Each sample was analyzed by triplicate at different time points (0, 7, 14, 28 and 56 days).

**Results:** Liquid suspensions were successfully formulated from pure drug and commercially available tablets. In both cases, samples showed suitable physical stability. Clobazam was chemically stable in aqueous suspension during the 56 days of the study at the two storage temperatures.

**Conclusions:** All the tried oral liquid formulations can be conserved at 4 and 25 °C at least 56-day period.

### Suspensiones extratemporáneas de clobazam para uso pediátrico preparadas a partir de tabletas disponibles comercialmente y fármaco puro

#### Resumen

**Objetivo:** Dos suspensiones orales acuosas de clobazam para uso pediátrico (5 mg/ml) fueron evaluadas para determinar su estabilidad fisicoquímica bajo diferentes condiciones de almacenamiento.

**Métodos:** Las formulaciones fueron conservadas a 4 y 25 °C y el contenido de clobazam fue determinado mediante Cromatografía Líquida de Alta Performance. Cada una de las muestras fue analizada por triplicado a diferentes tiempos (0, 7, 14, 28 y 56 días).

**Resultados:** Las suspensiones fueron formuladas satisfactoriamente a partir del principio activo puro y de comprimidos disponibles comercialmente. En ambos casos, las muestras presentaron una adecuada estabilidad física. El clobazam fue químicamente estable en las suspensiones acuosas durante los 56 días de duración del estudio a las dos temperaturas elegidas para su conservación.

**Conclusiones:** Todas las formulaciones orales líquidas formuladas y evaluadas en este estudio pueden ser conservadas a 4 y 25 °C por al menos 56 días.

#### KEYWORDS

Antiepileptic drugs; Clobazam; Epilepsy; Paediatric oral suspension; Stability

#### PALABRAS CLAVE

Drogas antiepilépticas; Clobazam; Epilepsia; Suspensión oral pediátrica; Estabilidad

Farm Hosp. 2013;37(2):103-110

Farm Hosp. 2013;37(2):103-110

<sup>§</sup> Authors equally contributed to this work.

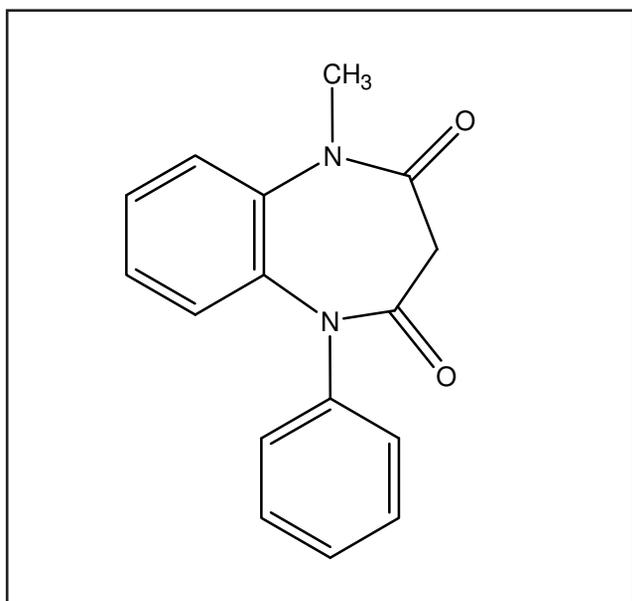
\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: diegochiappetta@yahoo.com.ar (D. A. Chiappetta).

## Introduction

Epilepsy is a chronic neurological disorder which affects between 0.5% and 1.0% of paediatric population<sup>1</sup>. It involves recurrent unprovoked seizures and it is the third most frequent neurological disorder, after cerebrovascular disease and dementia<sup>2</sup>. Typical pharmacological treatment includes antiepileptic drugs (AEDs) that control seizures when they are daily administered<sup>3</sup>. Unfortunately one fifth of children develop Intractable Childhood Epilepsy<sup>4</sup> where seizures became resistant to pharmacological control. Between the AEDs administered, clobazam (CLB) is a 1,5-benzodiazepine (figure 1) which presents anticonvulsant pharmacological properties<sup>5</sup> widely used for adjunctive therapy on epilepsy treatment<sup>6</sup>. Actually, it is approved for clinical use as an AED in more than one hundred countries<sup>1</sup>. Also it has been recently approved by The US Food and Drug Administration as add-on therapy for seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome<sup>7</sup>. CLB has been effective against a broad spectrum of seizure types in most patients for both short-term and long-term treatment<sup>8</sup>. Even more, CLB resulted useful in refractory seizures control<sup>9</sup>. Due to its unique chemical structure, in comparison with the traditional 1,4-benzodiazepines, a reduction on its anxiolytic properties and collateral effects is observed<sup>1</sup>. Its major metabolite in humans is N-desmethylCLB which is pharmacologically active<sup>5</sup>. CLB is excreted unchanged and as metabolites mainly in the urine.

CLB is a white or almost white crystalline powder which is slightly soluble in water<sup>10</sup>. It is well absorbed after oral ingestion and it presents a high oral bioavailability. Usually, oral dose recommended for children, between 1 month and 12 years, is between 0.5 and 1.0 mg/kg/day<sup>11</sup>.



**Figure 1.** Chemical structure of clobazam.

It is currently available as 10 and 20 mg tablets but unfortunately, no suitable liquid formulation for paediatric administration is commercially available<sup>12</sup>.

The lack of paediatric liquid dosage forms represents a challenge for hospital and community pharmacists. Usually, children require smaller doses than adults which are adjusted by body weight. Thereby solid dosage forms must be fractionated in order to fit paediatric dosages. This practice represents a concern issue because correct dosing must be ensured<sup>13</sup>. Preparing extemporaneous liquid formulations using tablets is one of the most common practices employed to adjust doses for paediatric patients. More over, children under 7 years old are unable to swallow capsules or tablets. Liquid formulations which are flavored aqueous solutions, syrups, or suspensions, are administered directly into the child's mouth by drop, spoon, or oral dispenser or incorporated into the child's food<sup>14</sup>. General dose volumes are  $\leq 5$  ml for children under 5 years and  $\leq 10$  ml for those of 5 years and over<sup>15</sup>.

Among paediatric pharmacy practice, traditional compounding techniques have become a useful tool in order to develop not commercially available liquid dosage forms<sup>16,17</sup>. In this context, liquid formulations facilitate oral administration and enhance children treatment adherence. An appropriate design of a liquid dosage form requires not only a comprehensive analysis of chemical and physical considerations of drugs and pharmaceutical excipients but also evaluation of drug stability in the mid-long term as well as drug effectiveness, tolerance and formulation safety<sup>16</sup>.

The purpose of this study was to prepare an optimal paediatric extemporaneous oral liquid CLB suspension from commercially available tablets and pure drug to determine the physical and chemical stability of these products for up to 56 days, stored at 4 and 25 °C. In this way, these formulations allowed to study the compounding techniques versatility on developing liquid CLB dosage forms starting from different sources. In addition to the best of our knowledge, no studies have been published describing physical and chemical stability of an oral CLB suspension.

## Materials and methods

### Materials

Clobazam tablets (Sanofi – Aventis, batch: 707173) were obtained from Hospital pharmacy (Paediatric Hospital J.P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina) and clobazam (Parafarm batch: E9A001) was purchased from Saporitti (Buenos Aires, Argentina). Methylparaben (Nipagin) (D. Prest, batch: 20080325), propylparaben (Nipasol) (D.Chutrau, batch: L1814), saccharin sodium (Stanton, batch: 40704), strawberry essence (D. Prest, batch 8410), glycerin (D. Prest, batch: 090505), sorbitol solution, 70%

(Van Rossum SRL, batch 808181760), carboxymethylcellulose sodium (CMC sodium) of high viscosity (Parafarm, batch: 508081) and solvents of HPLC grade were used as received.

### Formulations preparation

In the present study we prepared two CLB suspensions denominated Formulation A and B:

- CLB (pure drug) 0.5 %w/v and CMC sodium 1 %w/v (Formulation A).
- CLB commercial tablets (equivalent to 0.5 %w/v of CLB) and CMC sodium 0.7 %w/v (Formulation B).

The rest of pharmaceutical excipients for each formulation are detailed in table 1. The suspensions were prepared as follows:

#### Formulation A

First, nipagin and nipasol were solubilized in ¼ total volume of distilled water at 90 °C. Once the preservative agents were dissolved, the solution was cooled and saccharin sodium was added. Separately, CLB (pure drug) was placed into a mortar and triturated with CMC sodium. Next a right amount of glycerin, containing the strawberry essence, was added in a constant shaking until a homogeneous smooth paste is formed. After the glycerin incorporation is completed, CLB was completely dispersed. In the next place, sorbitol 70% and the preservative agent solutions were both incorporated to the previous suspension and homogenized.

Finally, the suspension volume was brought to 100 ml with distilled water. Later CLB suspension was shaken until homogeneity. The formulations were conserved in amber glass vials under refrigeration (4 °C) and controlled room temperature (25 °C), in the absence of light. Before removing the samples, containers were agitated to ensure uniform re-dispersion of the content. At least three batch of every formulation were prepared.

#### Formulation B

The same technique was followed as Formulation A. In this case, CLB tablets were grinded to fine powder in a mortar before use.

The elaborated suspensions were physical and chemical characterized as we describe below.

### HPLC assay

Clobazam content of formulations were tested by High Performance Liquid Chromatography (HPLC). The liquid chromatographic system consisted of an isocratic solvent delivery pump (Shimadzu LC-20AT) which pumped a mixture of 50% acetonitrile and 50% water through a 125 mm × 4 mm reversed-phase C-18, 5-µm column (LiChrospher® 100 RP-18, LiChroCART® 125-4) at 1.0 ml/min. The column was maintained at room temperature. The samples (20 µl) were introduced into the liquid chromatographic system using an injector (Rheodyne 7725i). The column effluent was monitored with a variable wavelength ultraviolet detector (Waters 486) at 290 nm. The analytical method was carried out according to the specifications in British Pharmacopoeia 98. Stock CLB solutions were prepared by dissolving the drug in methanol (50 µg/ml). Linearity was evaluated by analyzing a set of CLB solutions ranging from 10 to 400 µg/ml ( $R^2$  0.9998). The specificity of the analytical method in the presence of pharmaceutical additives and CLB degradation products was evaluated from CLB stock solution (50 µg/ml) and pharmaceutical additives solution without CLB. Both were subjected to forced acidic degradation (1N HCl), basic degradation (1N NaOH) and oxidation (10% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) at 100 °C for 45 minutes. Aliquots were neutralized and filtered (0.45 µm cellulose nitrate membranes, Whatman® GmbH, Germany) before being analyzed.

### pH determination

The apparent pH was determined at 0, 28 and 56 days. Examination was conducted with a digital pH-meter IQ 140 (IQ Scientific Instruments, CA, USA). Each measurement was done by triplicate and then the results were averaged.

### Sedimentation volume

A suitable parameter, for assessing the physical stability of a suspension, is the sedimentation volume which is defined as:

$$V_s = V_f / V_o$$

Where  $V_s$  is the volume ratio,  $V_f$  and  $V_o$  are the final settled volume and the original suspension volume, respectively. In the present study, samples (50 ml) were hand shaken for 30 seconds in order to assess the content uni-

**Table 1.** Excipients used in CLB suspensions (formulation A and B)

Pharmaceutical excipient	Functional Category	Formulation (% w/v)	
		A	B
CMC sodium	Suspending agent	1.00	0.70
Glycerin	Humectant		5.00
Sorbitol 70% solution	Humectant and sweetening agent		35.00
Nipagin	Antimicrobial preservative		0.07
Nipasol	Antimicrobial preservative		0.03
Saccharin sodium	Sweetening agent		0.40
Strawberry essence	Flavoring agent		0.10
Distilled water	Vehicle		q.s

formity and transferred from amber glass vials to a 50 ml-graduated cylinder protected from light and sealed with a rubber cap. Then,  $V_s$  was determined after samples were allowed to stand for 56 days at 4 and 25 °C. Assays were done by triplicate and then the results were averaged.

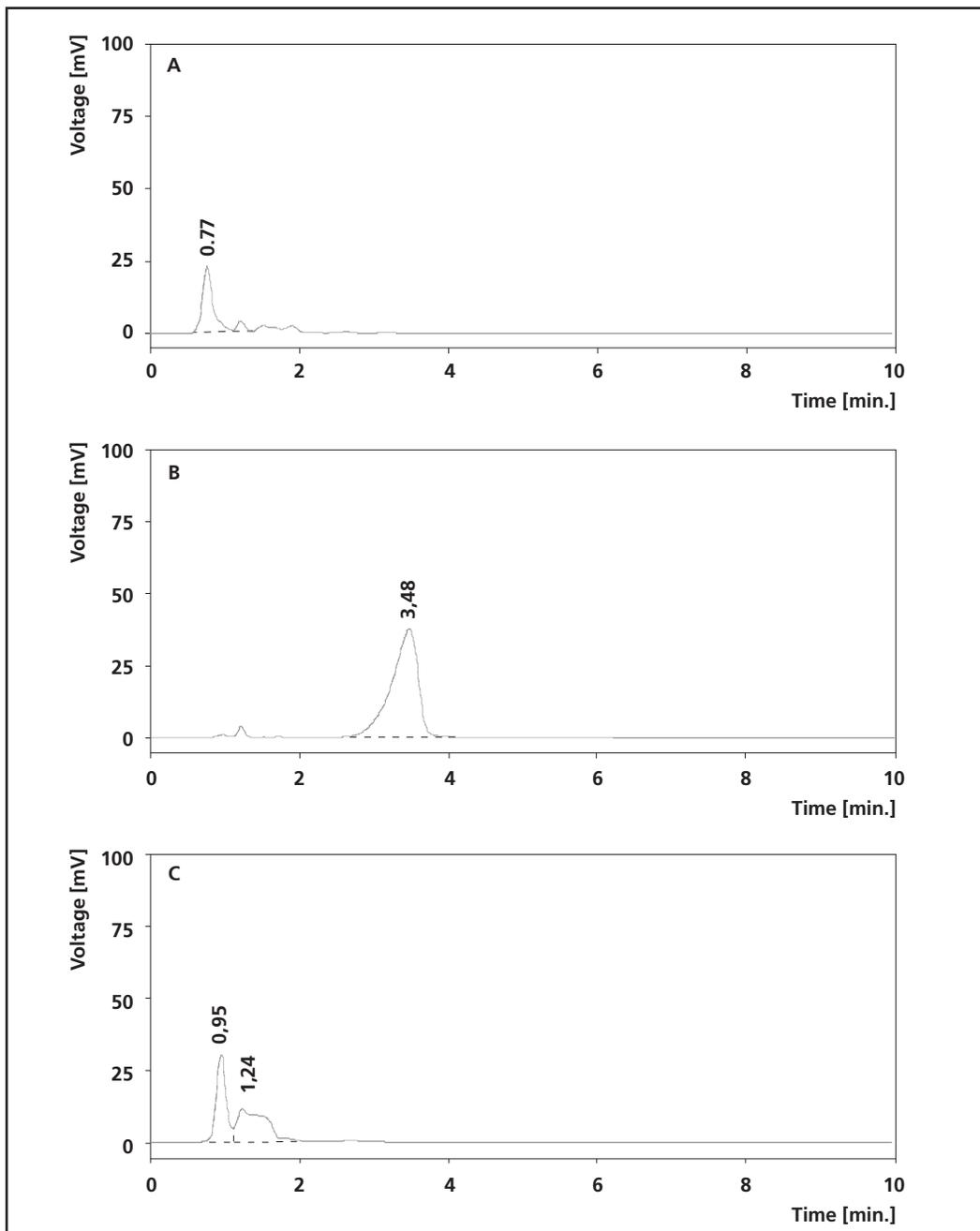
### Viscosity determination

Viscosity, which is the inverse of fluidity, could vary after storage at different conditions. Thereby, samples (150 ml) dynamic viscosity was tested with a Brookfield Rotational Viscometer RVT- *Spindle #2* (Massachusetts, USA) at 1, 2.5, 5, 10, 20 and 50 RPM, with time intervals of 60

seconds, at day 0, 28 and 56. Viscosity was measured three times in units of milliPascal × seconds (mPa.s) and the results were averaged.

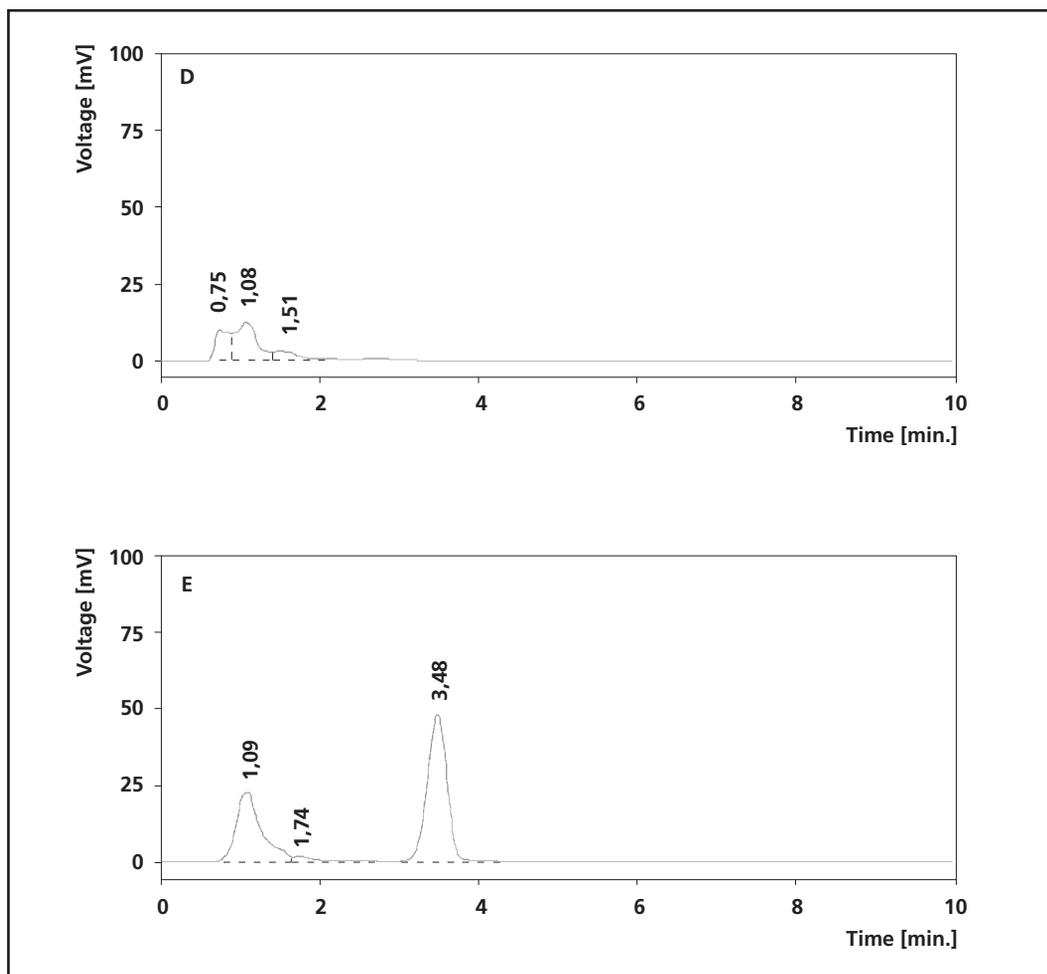
### Stability study

In order to evaluate CLB chemical stability under different storage conditions, CLB suspensions were storage at 4 and 25 °C in amber, glass vials (30 ml) in the absence of light. Then, aliquots were collected from each container on days 0, 3, 7, 14, 28 and 56. Samples were properly diluted (50 µg/ml) with HPLC mobile phase in order to fit the calibration range curve and immediately analy-



**Figure 2.** Chromatograms showing to the suspension without CLB (A), CLB standard (B), CLB subjected to acid degradation (C).

**Figure 2.** CLB subjected to alkaline degradation (D) and CLB subjected to oxidation (E).



zed by HPLC. CLB stability in each liquid formulation was determined by calculating the percentage of the initial CLB concentration remaining at each time point. Stability was defined as the retention of not less than 90% of the initial concentration.

### Morphology

The morphological analysis of CLB suspended particles was conducted by means of optical microscopy (Trinocular Microscope Arcano XSZ-107 E) with photographic digital camera. The photos were analyzed using TSVIEW Version 6.2.4.5 for Windows.

### Results

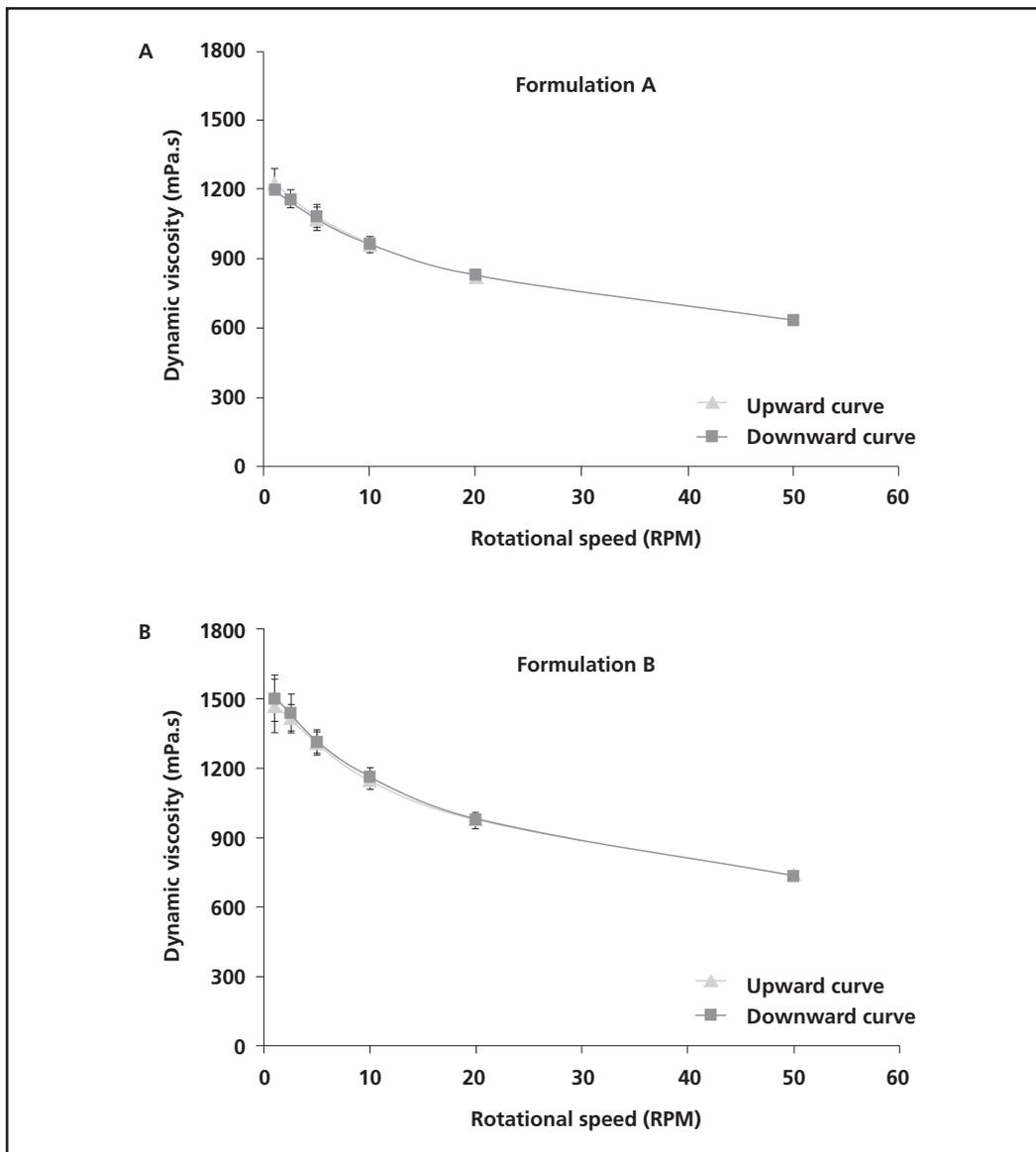
Preliminary studies investigated the development of CLB solution with a high concentration of co-solvent such as propylene-glycol (60 %v/v) and sorbitol 70% solution (30 %v/v), in order to enhance CLB aqueous solubility. However, CLB extemporaneous solution presented low physical stability and drug remaining in solution only for 7 days. Also, formulations with lower concentration

of propylene-glycol presented drug precipitation at 48 h.

Therefore, an aqueous suspension results a useful dosage form for administering a water-poorly soluble or aqueous-chemical unstable drug. This is the main reason why suspension development appears as an excellent approach for CLB liquid formulation containing a quantity of drug in an acceptable volume<sup>13,18-21</sup>. Also, suspensions could mask CLB unpleasant taste improving paediatric formulation acceptance and treatment adherence.

The figure 2 shows the chromatograms corresponding to the suspension without CLB (A), CLB standard solution (50 µg/ml) (B), CLB subjected to acid degradation (C), CLB subjected to alkaline degradation (D) and CLB subjected to oxidation (E). The CLB retention time was 3.48 min. The relative error and the CV (coefficient of variation) were lower than 10%. It was shown that the analytical method was able to separate the CLB peak of the degradations peaks and there was no interference between CLB standard, degradation products and suspension control retention times.

To assess the CLB stability in paediatric oral formulations, extemporaneous oral liquid CLB suspensions from commercially available tablets and pure drug were assa-



**Figure 3.** Viscosity of CLB suspensions prepared from pure drug (A) and commercially available tablets (B).

yed. These suspensions were prepared with excipients commonly used in paediatric formulations<sup>22</sup> and they were stored at two different temperatures (4 and 25 °C) for 56 days. In both cases, suspensions were easily re-dispersed after simple hand-shaking (30 seconds) and pH values did not show an important variation along the as-

say (table 2). However, the  $V_s$  increased between 0 and 56 days, for both storage temperatures (table 3). Notice that formulations stored at 4 °C showed lower  $V_s$  values than their counterparts stored at 25 °C for 28 and 56 days.

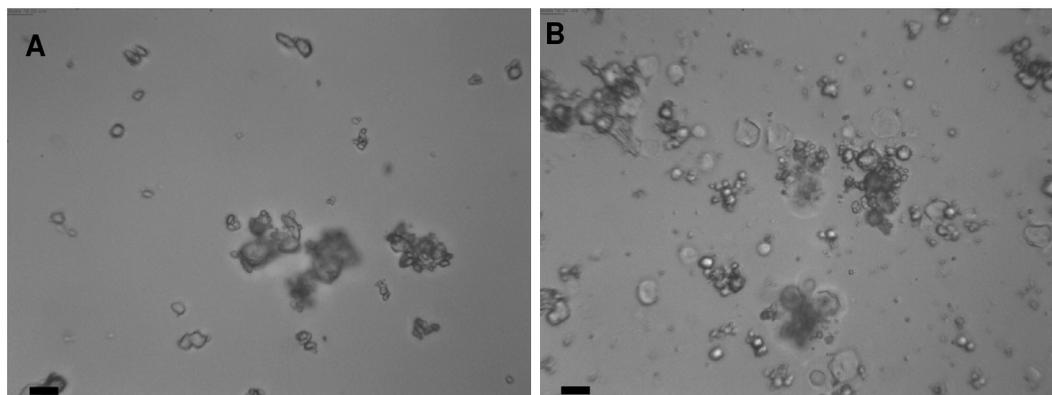
Figure 3 shows the dynamic viscosity as a function of the rotational speed, for samples A and B. Both, the up-

**Table 2.** pH of CLB suspensions (formulation A and B) stored at 4 and 25 °C. For two temperatures (n = 3)

Formulation	Temperature (°C)	pH		
		day 0	day 28	day 56
A	4	6.68 ± 0.03	6.65 ± 0.05	6.76 ± 0.08
	25	6.68 ± 0.03	6.65 ± 0.04	6.69 ± 0.07
B	4	6.85 ± 0.04	6.85 ± 0.06	6.94 ± 0.10
	25	6.85 ± 0.04	6.83 ± 0.07	6.95 ± 0.10

**Table 3.**  $V_s$  of CLB suspensions (formulation A and B) stored at 4 and 25 °C. For two temperatures (n = 3)

Formulation	Temperature (°C)	$V_s$	
		day 28	day 56
A	4	0.025	0.043
	25	0.035	0.043
B	4	0.057	0.067
	25	0.082	0.091



**Figure 4.** Microphotographs of CLB suspensions prepared from pure drug (A) and commercially available tablets (B). Scale bar: 17 µm.

ward and downward curves, presented identical pathways which suggested a pseudoplastic flow without thixotropy. Also, a difference could be observed between formulation A and B viscosity values. Formulation B showed a higher viscosity values than formulation A.

Formulation A showed an increase on viscosity values after 28 and 56 days under refrigerated conditions (4 °C). However, the samples viscosity was reduced when the storage was performed at 25 °C (table 4). A similar trend was followed by formulation B. Nevertheless, the viscosity variation at 4 °C was less marked and values remain almost unchanged.

According to the chemical characterization, CLB stability was followed by HPLC. Table 5 shows the initial CLB concentration remaining percentage up to 56 days. Encouraging results were obtained for both formulations as to CLB chemical stability. Formulations (A and B) presented a CLB remaining percentage above 98% for both storage conditions (4 and 25 °C).

The morphological characterization of the suspended CLB particles is showed on figure 4. Notice the presence of irregular CLB particles and the higher amount of suspended particles in formulation B (figure 4B).

**Discussion**

The aim of the present study was to develop an optimal oral liquid CLB suspension in order to enhance physical-chemical stability of the drug and paediatric patient acceptance.

As it is well known, suspensions are thermodynamic unstable systems. Therefore, suspended particles would sediment at a certain sedimentation velocity. That is the main reason why they have to be shaken before use, to ensure content uniformity<sup>19</sup>. According with the Stocks Law<sup>23</sup>, changes on viscosity values could modify sedimentation velocity of the suspended particles. Generally, suspending vehicles are used to maintain dispersed particles homogeneously distributed in the formulation by keeping an appropriate viscosity. Our formulations presented a pseudoplastic flow because the hydrocolloid used as suspending agent was CMC sodium which imparts non-Newtonian properties to the suspension. This is very important because a pseudoplastic dispersion media could support two processes: 1) retard the sedimentation of small particles, as their apparent viscosities increase under the small stresses associated with sedimentation, and 2) the medium could undergo structural breakdown under the higher stresses involved in shaking and pouring<sup>24</sup>.

Although the suspending vehicle content was reduced from 1 to 0.7 %w/v. Formulation B showed a higher viscosity values than A, probably due to the amount of pharmaceutical excipients presented on commercial tablets.

As to our results, refrigerated storage conditions (4 °C) produced a slight increase on formulation viscosity leading to a decrement on sedimentation velocity of the suspended particles. Cancela et al<sup>25</sup> observed that the viscosity of suspensions containing CMC sodium decreases when the temperature increases. This behaviour agrees with our results. Therefore,  $V_s$  values at 4 °C resulted smaller than those for samples storage at room controlled temperature for a period of 56 days.

One of the main objectives of the present work was to investigate CLB chemical stability under different storage conditions. Both kinds of formulations (A and B) demonstrated an acceptable drug chemical stability where CLB content remain above 98% at room controlled temperature and refrigerator temperature for a period of 56 days.

As to the microscopic aspect of the samples, those prepared from commercially available tablets present a higher amount of suspended particles due to the presence of water-insoluble pharmaceutical additives in the

**Table 4.** Viscosity of CLB suspensions (formulation A and B) stored at 4 and 25 °C. For two temperatures (n = 3)

Formulation	Temperature (°C)	pH		
		day 0	day 28	day 56
A	4	828.3 ± 30.1	887.5 ± 30.5	911.7 ± 24.5
	25	828.3 ± 30.1	757.5 ± 23.5	696.7 ± 30.5
B	4	973.3 ± 35.1	957.5 ± 33.5	975.0 ± 32.0
	25	973.3 ± 35.1	912.5 ± 30.5	865.0 ± 32.0

**Table 5.** Stability of CLB suspensions (formulation A and B) stored at 4 and 25 °C. For two temperatures (n = 3)

Formulation	Temperature (°C)	% Initial concentration remaining*				
		day 0	day 7	day14	day 28	day 56
A	4	101.3 ± 0.1	103.8 ± 1.3	103.6 ± 1.8	103.3 ± 4.7	99.2 ± 2.8
	25	101.3 ± 0.1	99.2 ± 2.3	102.1 ± 2.4	109.9 ± 2.6	98.8 ± 7.7
B	4	103.4 ± 1.7	103.3 ± 1.7	103.9 ± 1.9	107.8 ± 0.5	100.4 ± 2.8
	25	103.4 ± 1.7	101.0 ± 0.5	104.7 ± 0.5	110.2 ± 1.2	102.0 ± 2.0

\*The mean values ± S.D.

CLB tablets. Nevertheless, the same morphology of CLB particles was observed for both kinds of formulations (figure 4).

In conclusion, paediatric oral liquid CLB suspensions presented an adequate physical stability in order to keep the CLB particles homogeneously distributed in the formulation. The adequate chemical CLB stability under refrigerated and room controlled temperature conditions are of real importance, since CLB suspensions could easily be distributed and storage at a paediatric hospital without any special storage conditions.

### Acknowledgements

The authors acknowledge the financial support for this work provided by UBACyT 2011-2014 (Grant 20020100300088).

### References

1. Chu-Shore CJ, Thiele EA. New Drugs for Pediatric Epilepsy. *Semin Pediatr Neurol.* 2010;17:214-23.
2. Wasowski C, Gavernet L, Barrios IA, Villalba ML, Pastore V, Samaja G, et al. N,N -Dicyclohexylsulfamide and N,N -diphenethylsulfamide are anticonvulsant sulfamides with affinity for the benzodiazepine binding site of the GABAA receptor and anxiolytic activity in mice. *Biochem Pharmacol.* 2012;83:253-9.
3. Löscher W. The pharmacokinetics of antiepileptic drugs in rats: consequences for maintaining effective drug levels during prolonged drug administration in rat models of epilepsy. *Epilepsia.* 2007;48:1245-58.
4. Kossoff EH. Intractable childhood epilepsy: choosing between the treatments. *Semin Pediatr Neurol.* 2011;18:145-9.
5. Koeppen D, Baruzzi A, Capozza M, Chauvel P, Courjon J, Favel P, et al. Clobazam in therapy-resistant patients with partial epilepsy: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Epilepsia.* 1987; 28:495-506.
6. Rouini MR, Ardakani YH, Shohrati M, Hakemi L, Badri G, Mokhberi M. Pharmacokinetics and bioequivalence study of clobazam 10 mg tablet. *Int J Pharmacol.* 2006;5:481-4.
7. FDA NEWS RELEASE. FDA approves Onfi to treat severe type of seizures [citado 24/10/2011]. Disponible en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm276932.htm>
8. Remy C. Clobazam in the treatment of epilepsy: a review of the literature. *Epilepsia.* 1994;35:588-91.
9. Bergey GK. Evidence-based Treatment of Idiopathic Generalized Epilepsies with New Antiepileptic Drugs. *Epilepsia.* 2005;46:161-8.
10. Martindale Thirty-first Edition. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. London, England; 1996.
11. Ng Y-t, Collins SD. Clobazam. *Neurotherapeutics.* 2007;4:138-44.
12. Nahata MC, Allen LV. Extemporaneous drug formulations. *Clinical Therapeutics.* 2008;30:2112-9.
13. Juárez Olguín H, Flores Pérez C, Ramírez Mendiola B, Coria Jiménez R, Sandoval Ramírez E, Flores Pérez J. Extemporaneous suspension of propafenone: attending lack of pediatric formulations in Mexico. *Pediatr Cardiol.* 2008;29:1077-81.
14. Allen LV. Dosage form design and development. *Clinical Therapeutics.* 2008;30:2102-11.
15. Walsh J, Bickmann D, Breikreutz J, Chariot-Goulet M; European Paediatric Formulation Initiative (EuPFI). Delivery devices for the administration of paediatric formulations: Overview of current practice, challenges and recent developments. *Int J Pharm.* 2011;415:221-31.
16. Glass BD, Haywood A. Stability considerations in liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products. *J Pharm Pharm Sci.* 2006;9:398-426.
17. Brion F, Nunn AJ, Rieutord A. Extemporaneous (magistral) preparation of oral medicines for children in European hospitals. *Acta Paediatr.* 2003;92:486-90.
18. Santoveña A, Hernández-Paiz Z, Fariña JB. Design of a pediatric oral formulation with a low proportion of hydrochlorothiazide. *Int J Pharm.* 2012;423:360-4.
19. Buontempo F, Bernabeu E, Glisoni RJ, Quiroga E, Bregni C, Chiappetta DA. Carvedilol stability in paediatric oral liquid formulations. *Farm Hosp.* 2010;34:293-7.
20. Popa L, Ghica MV. Ibuprofen pediatric suspension designed and optimized by response surface methodology. *Farmacia.* 2011;59:500-6.
21. Sosnowska K, Winnicka K, Czajkowska-Końnik A. Stability of extemporaneous enalapril maleate suspensions for pediatric use prepared from commercially available tablets. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research.* 2009;66:321-6.
22. Fabiano V, Mameli C, Zuccotti GV. Paediatric pharmacology: Remember the excipients. *Pharmacol Research.* 2011;63:362-5.
23. Hennart SLA, Wildeboer WJ, van Hee P, Meesters GMH. Stability of particle suspensions after fine grinding. *Powder Technology.* 2010; 199:226-31.
24. Aulton ME, Taylor K, editores. *Pharmaceutics: The science of dosage form design.* 2ª Edition, Churchill, Livingstone, Elsevier; 2002.
25. Cancela MA, Álvarez E, Maceiras R. Effects of temperature and concentration on carboxymethylcellulose with sucrose rheology. *J Food Engineering.* 2005;71:419-24.

ORIGINALES

## Influencia de los polimorfismos genéticos en *UGT1A1*, *UGT1A7* y *UGT1A9* sobre la farmacocinética de irinotecán, SN-38 y SN-38G

B. Valenzuela Jiménez<sup>1\*</sup>, M. González Sales<sup>2</sup>, V. Escudero Ortiz<sup>1</sup>,  
E. Martínez Navarro<sup>1</sup>, C. Pérez Ruixo<sup>2</sup>, J. Rebollo Liceaga<sup>1</sup>,  
R. González Manzano<sup>1</sup> y J. J. Pérez Ruixo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Plataforma de Oncología, Hospital Quirón, Torrevieja, Alicante. <sup>2</sup>Consulting Projects for Research, SL. Puzol, Valencia. <sup>3</sup>Translational Sciences, AMGEN, Inc, EE.UU.

### Resumen

**Objetivo:** Evaluar la influencia de los polimorfismos genéticos en *UGT1A1*, *UGT1A7* y *UGT1A9* sobre la farmacocinética poblacional de irinotecán y sus metabolitos, SN-38 y SN-38G.

**Metodología:** Las concentraciones plasmáticas de irinotecán, SN-38 y SN-38G determinadas en 72 pacientes se utilizaron para desarrollar un modelo farmacocinético poblacional en el programa NONMEM VII. Se empleó el método M3 para incluir en el análisis las concentraciones por debajo del límite de cuantificación de la técnica analítica. Se evaluó el efecto de la edad, sexo, superficie corporal, bilirrubina total, medicación concomitante, tipo de tumor y polimorfismos genéticos en *UGT1A1*, *UGT1A7* y *UGT1A9* sobre los parámetros farmacocinéticos del modelo. La validación interna del modelo farmacocinético se realizó mediante *normalized visual predictive check* (NVPC) y *normalized predictive distribution error* (NPDE).

**Resultados:** El valor medio (variabilidad interpaciente, %) del aclaramiento de irinotecán, SN-38 y SN-38G ha sido 42,9 (56,4%), 1340 (76,8%) y 188 L/h (70,1%), respectivamente. La presencia de alelos con baja actividad enzimática (*UGT1A1*\*28, *UGT1A7*\*3 y *UGT1A9*\*22) redujo el aclaramiento de SN-38 entre un 20 y un 36%. La validación interna ha confirmado que el modelo farmacocinético poblacional resulta adecuado para describir la evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de irinotecán, SN-38 y SN-38G y su variabilidad en pacientes oncológicos.

**Conclusión:** La inclusión de información farmacocinética-farmacogenética puede añadir valor a la personalización de la dosifi-

### Influence of genetic polymorphisms in *UGT1A1*, *UGT1A7* and *UGT1A9* on the pharmacokinetics of irinotecan, SN-38 and SN-38G

#### Abstract

**Objective:** To evaluate the influence of genetic polymorphism in *UGT1A1*, *UGT1A7* and *UGT1A9* on the population pharmacokinetics of irinotecan and its metabolites, SN-38 and SN-38G. **Methods:** Plasma concentrations of irinotecan, SN-38 and SN-38G from 72 patients were pooled to develop a population pharmacokinetic model using NONMEM VII. M3 method was used to account for plasma concentrations below the limit quantification. The effect of age, sex, body surface area, total bilirubin, co-medication, tumor type, and *UGT1A1*, *UGT1A7* and *UGT1A9* genotypes on the model parameters was evaluated. The model was internally validated using normalized visual predictive check (NVPC) and normalized predictive distribution errors (NPDE).

**Results:** The typical values (between-subject variability; %) of the irinotecan, SN-38 and SN-38G clearances were 42,9 L/h (56,4%), 1340 L/h (76,8%) and 188 L/h (70,1%), respectively. The presence of *UGT1A1*\*28, *UGT1A7*\*3, *UGT1A9*\*22 genotypes decreases SN-38 clearance between 20 and 36%. Internal validation confirms the population pharmacokinetic model describe the time course of irinotecan, SN-38 and SN-38G plasma concentration and their associated variability in cancer patients.

**Conclusion:** The inclusion of pharmacokinetic-pharmacogenomic information can add value to the individualized dose ad-

☆ Parte de los resultados de este trabajo fueron presentados en las IV Jornadas de Modelización y Simulación en Biomedicina, celebradas en Alicante del 23 al 25 de Noviembre de 2011.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: belen.valenzuela@quiron.es (B. V. Jiménez).

cación de irinotecán por cuanto que permitirá manejar cuantitativamente las reducciones de dosis en pacientes con toxicidad iatrogénica debido a los polimorfismos genéticos en *UGT1A1*.

#### PALABRAS CLAVE

Irinotecán; Farmacocinética; Genotipo; Isoforma; Polimorfismo; NONMEM; Oncología

Farm Hosp. 2013;37(2):111-127

## Introducción

Irinotecán es un agente antineoplásico que inhibe la ADN topoisomerasa I, enzima que estabiliza la estructura topográfica del ADN durante su replicación y transcripción<sup>1</sup>. La inhibición de la topoisomerasa I produce fragmentos de hebras simples de ADN que conducen a la detención de la división celular y a la muerte de las células en proceso de división. El mecanismo de acción de irinotecán le confiere actividad farmacológica en diversos tipos de tumores sólidos como el cáncer de pulmón, ovario, estómago, páncreas o gliomas<sup>2,3</sup> y está indicado como tratamiento de primera línea en carcinoma colorrectal metastático<sup>4</sup> en combinación con 5-fluorouracilo (5-Fu) y ácido folínico cada dos semanas, con o sin bevacizumab<sup>5</sup>, cetuximab<sup>6</sup> o panitumumab<sup>7</sup>; y también en segunda línea después del tratamiento con 5-Fu u oxaliplatino, tanto en monoterapia como en combinación. Se administra en perfusión intravenosa de entre 60 y 90 minutos de duración y la dosis inicial recomendada en monoterapia es de 125 mg/m<sup>2</sup> en administración semanal o 350 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas<sup>8</sup>.

A las dosis habitualmente utilizadas en la práctica clínica, irinotecán presenta una farmacocinética lineal. Tras su administración intravenosa, el volumen de distribución en estado estacionario ( $V_{ss}$ ), 263 L, refleja su amplia distribución a fluidos y tejidos biológicos<sup>9</sup>. Su unión a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, es moderada (30-68%)<sup>10</sup>. La evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de irinotecán presenta un perfil multiexponencial, con un aclaramiento plasmático de 32 L/h y una semivida de eliminación en fase terminal entre 11 y 13 horas<sup>9,11,12</sup>. Las principales vías de eliminación de irinotecán son el metabolismo hepático y la excreción biliar y urinaria. Las carboxilesterasas presentes en los hepatocitos originan el SN-38<sup>13,14</sup>, metabolito entre 100 y 1000 veces más activo que irinotecán y principal responsable de su toxicidad hematológica e intestinal<sup>9,15</sup>. La fracción de irinotecán transformada a SN-38 oscila entre 12 y 15%<sup>16</sup>. El metabolismo oxidativo, mediante las enzimas del citocromo P450 3A4, provoca la apertura del anillo piperidínico del irinotecán y la formación de dos metabolitos de escasa o nula actividad citotóxica, uno de ellos es un derivado del ácido aminopentanoico (APC) y el otro es un derivado de su amina primaria (NPC)<sup>3</sup>. Aproximadamente entre el 3 y 22% del irinotecán administrado se excreta por bilis y sufre ciclo enterohepático. El

justment of irinotecan, because it will let quantitatively handle dose reductions in patients with iatrogenic toxicity due to *UGT1A1*'s genetic polymorphisms.

#### KEYWORDS

Irinotecan; Pharmacokinetics; Genotype; Isoform; Polymorphism; NONMEM; Oncology

Farm Hosp. 2013;37(2):111-127

porcentaje de irinotecán inalterado excretado en orina oscila entre el 10 y 20%<sup>17</sup>.

Al igual que irinotecán, SN-38 presenta una farmacocinética lineal. Las concentraciones plasmáticas máximas de SN-38 se observan aproximadamente una hora después del final de la perfusión intravenosa de irinotecán y disminuyen en función del tiempo de forma biexponencial. El  $V_{ss}$  aparente de SN-38 es 72000 L y alrededor del 95% se une a proteínas plasmáticas, fundamentalmente, albúmina. Sufre metabolismo hepático por glucuronidación, mediada por UDP-glucosiltransferasas (UGT), que origina el metabolito inactivo SN-38G<sup>15</sup>. El SN-38G se acumula en bilis y se libera al lumen intestinal donde, reconvertido a SN-38 por la acción de las beta-glucuronidasas, puede ser reabsorbido. El aclaramiento plasmático aparente de SN-38 y SN-38G es 712 y 67 L/h, respectivamente, y condiciona concentraciones plasmáticas de SN-38G más elevadas que las concentraciones plasmáticas de SN-38<sup>9</sup>. La isoforma *UGT1A1* es la principal enzima encargada de la formación de SN-38G aunque otras isoformas, como 1A7 y 1A9, también son capaces de glucuronizar el SN-38<sup>18</sup>. Las isoformas funcionales del enzima *UGT1A* están codificadas por el gen *UGT1A*, localizado en el cromosoma 2q37. En los pacientes homocigóticos en *UGT1A1*\*28/\*28<sup>13</sup> hay una menor glucuronidación del SN-38 que condiciona una mayor exposición y un mayor riesgo de toxicidad hematológica y/o intestinal, especialmente tras la administración de dosis de irinotecán superiores a 150 mg/m<sup>2</sup><sup>19-21</sup>. Además, pacientes caucásicos con el polimorfismo genético *UGT1A7*\*3/\*3 presentan una glucuronidación del SN-38 comparable a la obtenida en pacientes homocigóticos en *UGT1A1*\*28/\*28<sup>22</sup>. Asimismo, la glucuronidación del SN-38 en pacientes coreanos con *UGT1A9-118(dT)*<sub>9/9</sub> es menor que en pacientes con el polimorfismo genético *UGT1A9-118(dT)*<sub>10/10</sub> y se asocia a una mayor incidencia de toxicidad<sup>13</sup>. Hasta el momento, en población caucásica no se ha determinado la implicación de polimorfismos genéticos de *UGT1A9* en la farmacocinética y farmacodinamia de irinotecán.

La farmacocinética de irinotecán se ha caracterizado con modelos bi-<sup>16</sup>, o tri-<sup>9,11,15,17</sup> compartimentales, mientras que la farmacocinética de SN-38 ha sido descrita mediante modelos de uno,<sup>11,15,16</sup> o dos<sup>9,11,15,16</sup> compartimentos. Para SN-38G, la literatura recoge su modelización a través del modelo bicompartimental<sup>9</sup>. La mayoría los modelos farmacocinéticos poblacionales publicados de irinotecán, SN-38 y SN-38G describen la evolución tempo-

ral de los tres compuestos de forma secuencial. Tan solo Poujol et al.<sup>12</sup> realizaron el análisis simultáneo de irinotecán y SN-38, pero no incluyeron los datos de SN-38G. Hasta el momento, ningún modelo farmacocinético poblacional de la literatura ha cuantificado el efecto de los polimorfismos genéticos en *UGT1A1*, *UGT1A7* y *UGT1A9* sobre el aclaramiento aparente de SN-38 a través del análisis conjunto de las concentraciones plasmáticas de irinotecán, SN-38 y SN-38G de pacientes caucásicos. Por tanto, el objetivo del presente estudio es evaluar la influencia de los polimorfismos genéticos *UGT1A1*, *UGT1A7* y *UGT1A9* en la farmacocinética de irinotecán, SN-38 y SN-38G de pacientes caucásicos con tumores sólidos de distinta etiología.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Criterios de selección y características de los pacientes.** Se incluyeron en el estudio pacientes oncológicos, adultos, de origen caucásico, subsidiarios de recibir tratamiento con irinotecán, y con una expectativa de vida superior a tres meses. Además, los pacientes debían presentar normalidad en su función medular (recuento de neutrófilos  $> 1,5 \times 10^9/L$ , recuento de plaquetas  $> 150 \times 10^9/L$  y hemoglobina  $\geq 12,0$  g/dL), renal (creatinina sérica  $< 1,5$  mg/dL) y hepática (bilirrubina  $< 1,2$  mg/dL, aspartato aminotransferasa (AST)  $\leq 40$  U/L y alanina aminotransferasa (ALT)  $\leq 40$  U/L). Se excluyeron del estudio las mujeres lactantes o en periodo gestacional y aquellos pacientes que presentasen alguna de las siguientes situaciones: escala ECOG  $> 2$  (o escala Karnofsky  $< 60\%$ ), radioterapia extensa previa, trastornos psiquiátricos o de cualquier otro tipo que comprometiese la participación en el estudio, cualquier circunstancia que impidiese que el tratamiento y su seguimiento se realizase según el protocolo establecido y participación en un estudio clínico al menos 30 días antes. En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado del paciente tras una entrevista personal, donde se le informó verbalmente y por escrito de los potenciales riesgos y beneficios del tratamiento y del estudio.

El presente estudio se realizó con un total de 72 pacientes oncológicos, cuyo tumor primario fue carcinoma colorrectal ( $n = 21$ ), pulmonar microcítico ( $n = 18$ ) y no microcítico ( $n = 11$ ), gástrico ( $n = 6$ ), de ovario ( $n = 5$ ), y de otros orígenes ( $n = 11$ ). Los pacientes recibieron tratamiento con irinotecán intravenoso en un régimen de administración bisemanal, con una dosis media de  $151$  mg/m<sup>2</sup> (rango de  $65$ - $350$  mg/m<sup>2</sup>) administrada en perfusión de 60 a 90 minutos. Según el tipo de tumor primario a tratar, irinotecán se administró en terapia combinada con otros antineoplásicos como cisplatino (32%), 5-Fu (29%), doxorubicina (24%), oxaliplatino (20%) y otros (10%). La tabla 1 resume otras características de la muestra al inicio del estudio.

**Toma de muestras sanguíneas y técnica analítica de irinotecán y metabolitos.** De cada paciente se ex-

**Tabla 1.** Características basales de los pacientes del estudio

Características de los Pacientes	Media (D.E.)	Ámbito
Edad (años)	60 (12)	26-91
Superficie corporal (m <sup>2</sup> )	1,8 (0,2)	1,4-2,5
Sexo (N, %)		
Mujer	22 (31)	
Hombre	50 (69)	
Albumina (g/L)	36 (6)	24-46
Proteínas plasmáticas (g/L)	67 (7)	53-76
Bilirrubina (mg/dL)	0,4 (0,2)	0,1-1,1
ALT (IU/L)	29 (5)	19-35
AST (IU/L)	19 (6)	11-34
Creatinina Sérica (mg/dL)	0,8 (0,2)	0,4-1,3
Hemoglobina (g/dL)	13,3 (1,2)	12,0-16,0
Neutrófilos $\times 10^9/L$	3,9 (1,6)	1,6-7,5
Plaquetas $\times 10^9/L$	268 (76)	151-402
<i>UGT1A1</i> *28 (N, %)		
1/1	32 (44,4)	
1/28	23 (31,9)	
28/28	4 (5,6)	
<i>UGT1A7</i> *3 (N, %)		
1/1	27 (37,5)	
1/3	27 (37,5)	
3/3	6 (8,3)	
<i>UGT1A9</i> *22 (N, %)		
10/10	9 (12,5)	
9/10	29 (40,3)	
9/9	22 (30,6)	

D.E.: desviación estándar.

Las variables continuas están expresadas como media (desviación estándar), mientras que las variables categóricas han sido expresadas como recuento y porcentaje (%).

trajeron muestras sanguíneas del brazo contralateral al que se administró el primer ciclo de quimioterapia y se recogieron en tubos de plástico con heparina de litio como anticoagulante (Sarstedt®) a las 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 6; 24 y 48 horas después del inicio de la perfusión intravenosa de irinotecán. Posteriormente, éstas muestras se centrifugaron a 3500 r.p.m durante 10 minutos y el plasma se congeló a  $-80^{\circ}C$  hasta su valoración.

La determinación de las concentraciones plasmáticas de irinotecán, SN-38 y SN-38G se realizó mediante cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) acoplada a un detector de fluorescencia de múltiple longitud de onda según una técnica analítica previamente publicada<sup>23</sup>. Como fase estacionaria se seleccionó una columna Kromasil C<sub>18</sub> (5  $\mu$ m; 4,6 mm  $\times$  150 mm) y como fase móvil se empleó una mezcla de dihidrogenofosfato potásico 0,01 M a pH 4,2 y acetonitrilo en proporción 73:27 (v/v). Se utilizó camptotecina como patrón interno a una concentración de 25  $\mu$ g/L. Antes de su análisis, las muestras se desproteinizaron con acetonitrilo con un rendimiento superior al 93%. La longitud de onda de excitación seleccionada fue 250 nm y la longitud de onda de emisión

fue de 433 nm. En estas condiciones, los tiempos de retención obtenidos para irinotecán, SN-38 y camptotecina (patrón interno) fueron de 3,8; 6,9 y 8,7 minutos, respectivamente. La cuantificación de SN-38G se realizó de forma indirecta a través de la diferencia entre el SN-38 cuantificado en las muestras tras su incubación con 1000 unidades de  $\beta$ -glucuronidasa a 37°C durante 2 horas y el SN-38 cuantificado en las muestras sin ser sometidas al proceso de incubación con  $\beta$ -glucuronidasa<sup>23</sup>. La técnica analítica se validó según las directrices de validación de métodos analíticos de la FDA<sup>24</sup> y la EMA<sup>25</sup> para un ámbito de concentraciones de irinotecán de 5 a 200 ng/mL y de 2 a 400 ng/mL para SN-38. Esta técnica analítica presentó una adecuada exactitud (error relativo < 11,7% para irinotecán y < 8,5% para SN-38) y precisión (coeficiente de variación (CV) < 6,7% para irinotecán, CV < 11,1% para SN-38). La exactitud y precisión en el límite de cuantificación (LC) de irinotecán (5 ng/mL) y SN-38 (2 ng/mL) fueron inferiores al 0,4% y 3,4%, y al 0,8% y 0,2%, respectivamente.

**Genotipado de *UGT1A1*, *UGT1A7* y *UGT1A9*.** La determinación de los genotipos en 59 (82%) de los pacientes incluidos en este estudio se realizó a partir de la extracción de ADN de sangre total mediante Proteínasa K a 56°C y Tissue and Cell Lysis Buffer (EPICENTRE®). Los polimorfismos genéticos evaluados se determinaron mediante secuenciación directa de los productos de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Así, la repetición polimórfica en *UGT1A1*(TA)<sub>n</sub> (n = 6-7) se evaluó con la amplificación de un fragmento del gen con los primers UGT1A1F (5'-GATTTGAGTATGAAATCCAGCCAG-3') y 211686varR (5'-TTTGGTGAAGGCAGTTGA3'). La reacción de secuenciación se realizó con los primers UGT1A1F y UGT1A1R (5'-CCAGTGGCTGCCATCCACT-3'). Los alelos de *UGT1A7* se definieron mediante la combinación de seis SNPs (342G>A, 386A>G, 387T>G, 391C>A, 392G>A, 417G>C y 622T>C) que alteran los aminoácidos codificados G115S, N129R, N129K, R131K, E139D y W208R, respectivamente<sup>26</sup>. Los primers utilizados para la amplificación de estos polimorfismos fueron #18 (5'-CGCTGGACGGCACCATTG-3') y #17 (5'-GCTAAAGGGGAGATACTTACC-3'). Los polimorfismos genéticos en *UGT1A9* también se evaluaron mediante secuenciación directa de un amplicón que abarcó los sitios polimórficos de interés, incluida la repetición -118(dT)<sub>n</sub> (n = 9 o 10), C3Y (8G>A) y M33T (98T>C) entre otras<sup>27</sup>. Para ello se utilizaron los primers #38 (5'-GTCAAAAATGTCATTGTATGAACC-3') y F273 (5'-AAACTTAACATTGCAGCACAGGGC-3').

Las condiciones de amplificación para cada fragmento fueron 35 ciclos a 95°C durante 45 segundos, 63°C de temperatura de anillado para *UGT1A7* y *UGT1A9* y 60°C para *UGT1A1*, durante 45 segundos en los tres casos. La extensión se realizó a 72°C durante 90 segundos con una extensión final durante 7 minutos a la misma temperatura. La reacción de PCR contenía 0,125 u Taq DNA Polimerasa (BIOTAQ DNA polimerasa, BIOLINE), 200  $\mu$ M

dNTP y 25 pmol de cada primer. Los productos de PCR se purificaron con el kit QUIAquick DNA Purification Kit (QIAGEN). Se realizó una reacción de secuenciación sense y antisense de los fragmentos amplificados por PCR mediante ABI BigDye Terminator v1.1 (Applied Biosystems, Foster City, CA). Posteriormente, se realizó una electroforesis capilar de ambas cadenas en secuenciador automático ABI3100xl. Las variantes se determinaron mediante el software SeqScape (Applied Biosystems) con las secuencias de referencia de GenBank (NM\_000463 para *UGT1A1*, AY435142 para *UGT1A7* y AY395515 para *UGT1A9*). La codificación para los pacientes heterocigotos y homocigotos con alelos asociados con actividad enzimática reducida fue la siguiente: *UGT1A1*\*1/\*28, *UGT1A7*\*1/\*3 y *UGT1A9*\*1/\*22 para los heterocigotos y *UGT1A1*\*28/\*28, *UGT1A7*\*3/\*3 y *UGT1A9*\*22/\*22 para los homocigotos.

**Estudio de haplotipos y desequilibrio de ligamiento.** Como los haplotipos a evaluar son una combinación bialélica de diferentes loci de un mismo cromosoma, fue necesario comprobar que la distribución de los polimorfismos genéticos evaluados no se desviaba de manera significativa del equilibrio de Hardy-Weinberg ( $p > 0,05$ ) y, además, evaluar la presencia de desequilibrio del ligamiento (DL) como medida de la desviación respecto de una asociación al azar para dos alelos en loci distintos. El DL se evaluó a partir de la probabilidad observada en el polimorfismo y la esperada en presencia de equilibrio. Estas probabilidades permitieron calcular el desequilibrio escalado ( $D'$ ), el coeficiente de correlación ( $r^2$ ) y el logaritmo de la likelihood odds ratio (LOD) mediante el software Haploview<sup>27</sup>. Un valor de  $D'$  o  $r^2$  igual a 1 (o LOD  $\geq 2$ ) indicó que la dependencia era fuerte, incluso podría ser completa, mientras que un valor  $\leq 0$  (o LOD < 2) indicó una débil dependencia, o incluso independencia, en la transmisión de los polimorfismos. Tan sólo se evaluaron aquellos polimorfismos genéticos que en la muestra de pacientes estudiada se encontraron presentes en, al menos, dos de los pacientes incluidos. Finalmente, para establecer la presencia de un bloque haplotípico, definido como una combinación específica de alelos, se utilizó el método de Gabriel et al.<sup>28</sup> implementado en Haploview.

## Análisis farmacocinético - farmacogenético

**Programas informáticos.** El análisis farmacocinético se realizó con el programa informático NONMEM VII (ICON Development Solutions, Ellicott City, MD) compilado con el programa DIGITAL Visual Fortran versión 6.6C. Se utilizó la subrutina ADVAN5 con la aproximación de primer orden condicional con interacción (FOCEI) para el análisis preliminar de los datos. Los parámetros del modelo final se estimaron con el algoritmo Stochastic Approximation Expectation Maximization (SAEM). El análisis gráfico y el análisis exploratorio de las covariables

se realizó con el programa S-Plus® Professional Edition para Windows (Insightful, Seattle, WA, USA).

**Modelo farmacocinético.** Tras el análisis exploratorio gráfico de los datos y la evaluación de la literatura científica, se seleccionó un modelo farmacocinético tri-compartimental para irinotecán y bicompartimental para SN-38 y SN-38G, todos ellos con procesos cinéticos de distribución y eliminación de primer orden. El esquema del modelo farmacocinético utilizado para el análisis simultáneo de las concentraciones plasmáticas de irinotecán, SN-38 y SN-38G se muestra en la figura 1. El modelo se parametrizó en términos de aclaramiento de irinotecán ( $CL_{CPT-11}$ , L/h), volumen de distribución central de irinotecán ( $V_1$ , L), flujo entre el compartimento central y periférico liviano de irinotecán ( $Q_2$ , L/h), volumen del compartimento periférico liviano de irinotecán ( $V_2$ , L), flujo entre el compartimento central y el periférico profundo de irinotecán ( $Q_3$ , L/h) y volumen del compartimento periférico profundo de irinotecán ( $V_3$ , L). Para SN-38, la parametrización se realizó en términos de aclaramiento de SN-38 ( $CL_{SN-38}$ , L/h), volumen de distribución central de SN-38 ( $V_4$ , L), flujo entre el compartimento central y el periférico de SN-38 ( $Q_5$ , L/h) y volumen del compartimento periférico SN-38 ( $V_5$ , L). Para SN-38G, la parametrización empleada fue aclaramiento de SN-38G ( $CL_{SN-38G}$ , L/h), volumen de distribución central de SN-38G ( $V_6$ , L), flujo entre el compartimento central y el periférico de SN-38G ( $Q_7$ , L/h) y volumen del compartimento periférico de SN-38G ( $V_7$ , L). Se asumió que todo el irinotecán se transformó en SN-38 y, a su vez, todo el SN-38 fue glucuronizado, y por tanto, los parámetros farmacocinéticos de SN-38 y SN-38G se estimaron de forma aparente, dada la imposibilidad de determinar la fracción metabolizada de irinotecán a SN-38 y de SN-38 a SN-38G a partir de los datos disponibles. Las ecuaciones diferenciales que describen la evolución temporal de las

cantidades de irinotecán y sus metabolitos en los compartimentos centrales y periféricos son:

$$\frac{dA_1}{dt} = k_0 - \frac{Q_2}{V_1} \cdot A_1 + \frac{Q_2}{V_2} \cdot A_2 - \frac{Q_3}{V_1} \cdot A_1 + \frac{Q_3}{V_3} \cdot A_3 - \frac{Cl_{CPT-11}}{V_1} \cdot A_1; \quad \text{Ecuación 1}$$

$$\text{donde } k_0 = \begin{cases} k_0 \text{ (mg/h) si } t \leq T \\ 0 \text{ si } t > T \end{cases}$$

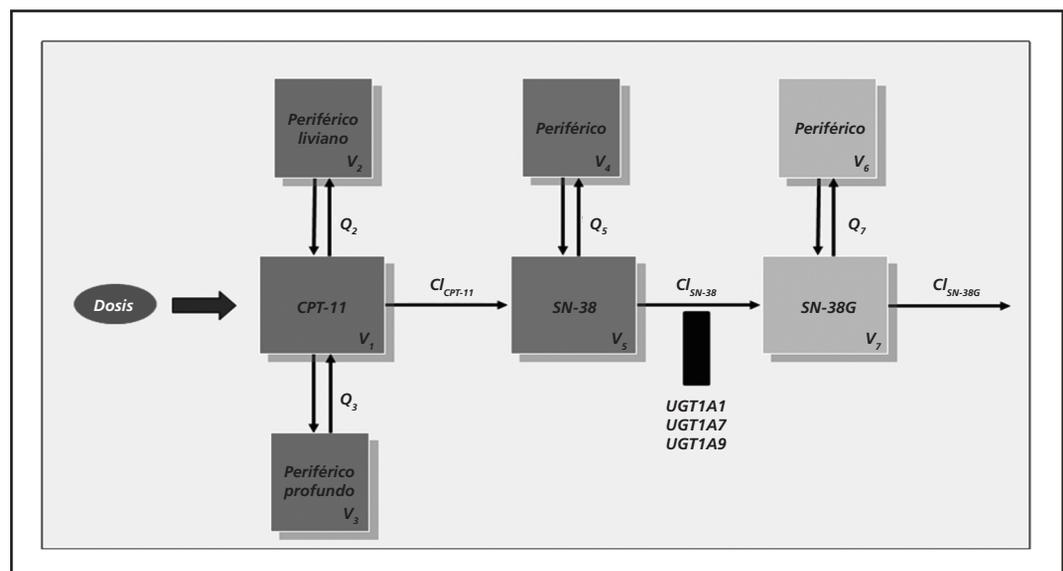
$$\frac{dA_2}{dt} = \frac{Q_2}{V_1} \cdot A_1 - \frac{Q_2}{V_2} \cdot A_2 \quad \text{Ecuación 2}$$

$$\frac{dA_3}{dt} = \frac{Q_3}{V_1} \cdot A_1 - \frac{Q_3}{V_3} \cdot A_3 \quad \text{Ecuación 3}$$

$$\frac{dA_4}{dt} = \frac{Cl_{CPT-11}}{V_1} \cdot A_1 - \frac{Q_5}{V_4} \cdot A_4 + \frac{Q_5}{V_5} \cdot A_5 - \frac{Cl_{SN-38}}{V_4} \cdot A_4 \quad \text{Ecuación 4}$$

$$\frac{dA_5}{dt} = \frac{Q_5}{V_4} \cdot A_4 - \frac{Q_5}{V_5} \cdot A_5 \quad \text{Ecuación 5}$$

$$\frac{dA_6}{dt} = \frac{Cl_{SN-38}}{V_4} \cdot A_4 - \frac{Q_7}{V_6} \cdot A_6 + \frac{Q_7}{V_7} \cdot A_7 - \frac{Cl_{SN-38G}}{V_6} \cdot A_6 \quad \text{Ecuación 6}$$



**Figura 1.** Esquema del modelo farmacocinético de irinotecán, SN-38 y SN-38G.

$$\frac{dA_7}{dt} = \frac{Q_7}{V_6} \cdot A_6 - \frac{Q_7}{V_7} \cdot A_7 \quad \text{Ecuación 7}$$

donde  $k_0$  (mg/h) es la velocidad de perfusión de orden cero,  $T$  es la duración de la perfusión intravenosa, y  $A_1$ ,  $A_2$  y  $A_3$  son las cantidades de irinotecán en el compartimento central, periférico liviano y periférico profundo, respectivamente.  $A_4$  y  $A_5$  son las cantidades de SN-38 en el compartimento central y en periférico. A su vez,  $A_6$  y  $A_7$  son las cantidades de SN-38G en el compartimento central y en periférico.

Se asumió que la variabilidad interindividual en los parámetros farmacocinéticos seguía una distribución log-normal según la ecuación:

$$P_j = P^* \cdot e^{\eta_{pj}} \quad \text{Ecuación 8}$$

donde  $P_j$  es el parámetro individual del modelo para el paciente  $j$ -ésimo,  $P^*$  es el valor típico poblacional del parámetro del modelo,  $\eta_{pj}$  es una variable aleatoria independiente que sigue una distribución normal de media cero y varianza  $\omega_p^2$ , y cuantifica la diferencia entre el valor típico poblacional y el valor individual. Las magnitudes de las variabilidades interindividuales se expresaron, aproximadamente, como CV. Por otra parte, la variabilidad residual se evaluó con un modelo de error aditivo después de la transformación logarítmica de la concentración plasmática de irinotecán, SN-38 o SN-38G de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$\ln C_{obs} = \ln C_{pred} + \varepsilon \quad \text{Ecuación 9}$$

donde  $C_{obs}$  es la concentración plasmática observada de irinotecán, SN-38 o SN-38G,  $C_{pred}$  es la correspondiente predicción del modelo y  $\varepsilon$  es una variable aleatoria independiente, con distribución normal de media cero y varianza  $\sigma^2$ , distinta para irinotecán, SN-38 y SN-38G, y que describe la diferencia entre el logaritmo de la concentración plasmática observada y el logaritmo de la predicción del modelo, es decir, el valor residual. Además, dada la presencia de concentraciones de irinotecán, SN-38 y SN-38G por debajo del LC, el modelo farmacostatístico se adaptó para el análisis según el método M3, que considera las concentraciones plasmáticas por debajo del LC como datos censurados y maximiza la probabilidad de tener concentraciones plasmáticas por debajo del LC en función de los parámetros del modelo<sup>29</sup>.

**Criterios de selección de modelos.** Durante el análisis de los datos, se evaluaron distintos modelos farmacocinéticos compartimentales con el fin de identificar el mejor modelo capaz de describir la evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de irinotecán, SN-38 y SN-38G. Se seleccionó el modelo farmacocinético que tenía convergencia satisfactoria, adecuada precisión y

plausibilidad fisiológica de los parámetros farmacocinéticos estimados. Las comparaciones entre modelos anidados, incluido el análisis de covariables descrito posteriormente, se efectuaron mediante la prueba de razón de verosimilitud (LRT, acrónimo del inglés Likelihood Ratio Test). Esta prueba está basada en el cambio de la función mínimo objetivo ( $\Delta$ FMO) generada por NONMEM entre los modelos anidados, y es un estadístico que sigue una distribución asintótica, aproximadamente similar a una distribución  $\chi^2$  con  $n$  grados de libertad, donde  $n$  es la diferencia en el número de parámetros entre los dos modelos anidados. Se requirió un  $\Delta$ FMO de 3,84 puntos para considerar estadísticamente significativa ( $p \leq 0,05$ ) la inclusión (o exclusión) de un efecto fijo adicional. Además se evaluó la regresión a la media (en inglés, shrinkage), las correlaciones de los efectos aleatorios interindividuales<sup>30</sup>, y los correspondientes gráficos de bondad de ajuste.

**Análisis de covariables.** Las covariables incluidas en el análisis fueron la edad, el sexo, superficie corporal, la bilirrubina total, la medicación concomitante, el tipo de tumor primario y el polimorfismo genético en *UGT1A1*, *UGT1A7* y *UGT1A9*. Para cada una de las tres isoformas del enzima UGT, el análisis de los genotipos se realizó bajo dos categorizaciones distintas: por una parte, se consideró a los pacientes heterocigotos y homocigotos con alelos asociados con actividad enzimática reducida en categorías independientes respecto a los pacientes homocigotos con genotipo salvaje, y por otra, se analizó a los pacientes heterocigotos y homocigotos con alelos asociados con actividad enzimática reducida en una categoría conjunta, respecto a los pacientes homocigotos con genotipo salvaje.

El análisis de las covariables se realizó en dos etapas. En primer lugar, se realizó un análisis exploratorio gráfico donde se representaron los valores individuales de los parámetros farmacocinéticos obtenidos frente a los valores de las distintas covariables evaluadas. Además, se realizó un análisis de regresión lineal entre cada parámetro farmacocinético y cada una de las covariables evaluadas, se calculó su coeficiente de determinación ( $r^2$ ) y su valor  $p$ . Las variables cuya correlación fue superior a 0,15 y el valor  $p$  inferior a 0,05 se consideraron para un posterior análisis en el contexto del modelo de efectos mixtos. Estas variables, se analizaron en NONMEM mediante la metodología de inclusión y exclusión secuencial, de forma que se incorporaron una a una en el modelo farmacostatístico hasta obtener el modelo completo, en el cual la inclusión de cualquier covariable adicional ya no mejoraba la FMO ( $\chi^2$ : 7,88, grados de libertad (g.l.): 1,  $p < 0,005$ ). A partir del modelo completo, se evaluó la significación estadística de la exclusión secuencial de las covariables. Así, si la exclusión de la covariable provocaba un  $\Delta$ FMO menor a 10,83 (g.l.:1,  $p < 0,001$ ), dicha covariable era excluida del modelo completo<sup>31</sup>. Este proceso secuencial estricto permitió conservar únicamente las co-

variables que presentaban una contribución significativa y clínicamente relevante en la estimación final de los parámetros de efecto fijo evaluados.

**Validación del modelo final.** La validación interna del modelo se realizó mediante dos técnicas diferentes y complementarias como son el *normalized visual predictive check* (NVPC) y el *normalized predictive distribution error* (NPDE)<sup>32</sup>. El NVPC comparó las concentraciones plasmáticas de irinotecán, SN-38 y SN-38G normalizadas con la media y el intervalo de predicción (IP) del 90% de las concentraciones plasmáticas de irinotecán, SN-38 y SN-38G normalizadas obtenidas a partir de los parámetros de efecto fijo y aleatorio estimados por el modelo final. La normalización se realizó por la dosis de irinotecán dada la linealidad del sistema. Se evaluó si la distribución de NPDE seguía una distribución normal estandarizada de media 0 y variancia 1, característica necesaria pero no suficiente para validar modelos no lineales de efectos mixtos<sup>32</sup>.

**Efecto del polimorfismo genético en *UGT1A1*, *UGT1A7* y *UGT1A9* en el ratio de glucuronidación (RG) y el índice biliar (IB).** El área bajo la curva de concentración plasmática frente tiempo (AUC) de cada paciente fue obtenida a partir de la integración numérica de las concentraciones plasmáticas de irinotecán, SN-38 y SN-38G desde tiempo 0 hasta tiempo 100 horas. A partir de estos valores, se obtuvo el RG y el IB mediante las siguientes ecuaciones<sup>33</sup>:

$RG_i = \frac{[AUC_{SN-38G}]_i}{[AUC_{SN-38}]_i}$	Ecuación 10
$IB_i = \frac{[AUC_{CPT-11}]_i}{RG_i}$	Ecuación 11

Tanto el  $AUC_{SN-38G}$  como el RG y el IB se compararon entre los distintos genotipos con la prueba estadística no paramétrica U de Mann-Whitney.

## RESULTADOS

El modelo farmacocinético poblacional se desarrolló con un total de 1512 concentraciones plasmáticas (531 de irinotecán, 458 de SN-38 y 523 de SN-38G). El 1,69%, 7,64% y 0,76% de las concentraciones plasmáticas disponibles para irinotecán, SN-38 y SN-38G, respectivamente, se encontraron por debajo del LC de la técnica analítica y así se consideraron en la modelización farmacocinética con el método M3.

Los parámetros farmacocinéticos poblacionales del modelo, junto con sus variabilidades interindividuales y residuales se presentan en la tabla 2. Los parámetros de efecto fijo se estimaron con una moderada precisión (CV <45%) excepto  $V_4$  y  $V_6$ . La variabilidad interindividual

**Tabla 2.** Parámetros farmacocinéticos poblacionales de irinotecán, SN-38 y SN-38G

Parámetros	Estimación (EER%)	Variabilidad Interindividual (EER%)
<i>Irinotecán</i>		
$Cl_{CPT-11}$ (L/h)	42,9 (17,1)	56,4 (56,6)
$Q_2$ (L/h)	87,6 (25,6)	66,9 (64,4)
$Q_3$ (L/h)	10,5 (41,4)	58,7 (91,9)
$V_1$ (L)	99,7 (16,5)	55,2 (58,7)
$V_2$ (L)	132 (44,2)	93,3 (84,4)
$V_3$ (L)	194 (14,4)	-
<i>SN-38</i>		
$Cl_{SN-38}$ (L/h)	1340 (33,2)	76,8 (35,9)
$Q_6$ (L/h)	621 (8,45)	-
$V_4$ (L)	72,4 (94,1)	55,9 (304)
$V_5$ (L)	9630 (20,1)	-
<i>SN-38G</i>		
$Cl_{SN-38G}$ (L/h)	188 (25,6)	70,1 (45,5)
$Q_7$ (L/h)	138 (26,6)	-
$V_6$ (L)	46,3 (69,5)	155 (176)
$V_7$ (L)	313 (25,5)	-

EER: error estándar de estimación.

Los valores de variabilidad residual (expresados como CV%) para irinotecán, SN-38 y SN-38G son: 28.1, 28.8 y 30.5, respectivamente.

fue superior al 50% en todos los parámetros del modelo y los valores de regresión a la media fueron siempre menores de 0,3. La incorporación en el modelo de las correlaciones entre los parámetros  $Cl_{CPT-11}$ ,  $V_1$ ,  $V_2$ ,  $V_4$ ,  $Cl_{SN-38}$ ,  $Cl_{SN-38G}$  y  $V_6$  disminuyó la FMO en 195,8 puntos. La mayor correlación se determinó entre  $Cl_{CPT-11}$  y  $V_2$  ( $r^2=0,81$ ) mientras que el resto de correlaciones fueron moderadas y su  $r^2$  estuvo comprendido entre 0,54 y 0,71. Simplificaciones del modelo que comprendieron la utilización del modelo bicompartimental en lugar del tricompartmental para irinotecán ( $\Delta FMO = 18,6$ , g.l. = 2,  $p < 0,0001$ ) ó del modelo monocompartmental en lugar del bicompartmental para SN-38 ( $\Delta FMO = 80,2$ , g.l. = 2,  $p < 0,0001$ ) y SN-38G ( $\Delta FMO = 219,9$ , g.l. = 2,  $p < 0,0001$ ) empeoraron significativamente la bondad del ajuste de los datos obtenida respecto al modelo propuesto.

El análisis formal de covariables evidenció que el sexo, la superficie corporal y la bilirrubina total no afectaron de forma estadísticamente significativa a ninguno de los parámetros farmacocinéticos del modelo (figura 2). La heterogeneidad en la quimioterapia concomitante y el tipo de tumor primario tampoco se asoció con los parámetros farmacocinéticos de irinotecán, SN-38 o SN-38G (datos no mostrados). La edad evidenció una posible correlación con el  $Cl_{SN-38}$  y el  $Cl_{SN-38G}$ . Dada la correlación entre estos dos parámetros del modelo, el análisis combinado del efecto de la edad sobre  $Cl_{SN-38}$  y el  $Cl_{SN-38G}$  en NONMEM indicó que su influencia en el aclaramiento de los metabolitos no era estadísticamente significativa ( $\Delta FMO =$

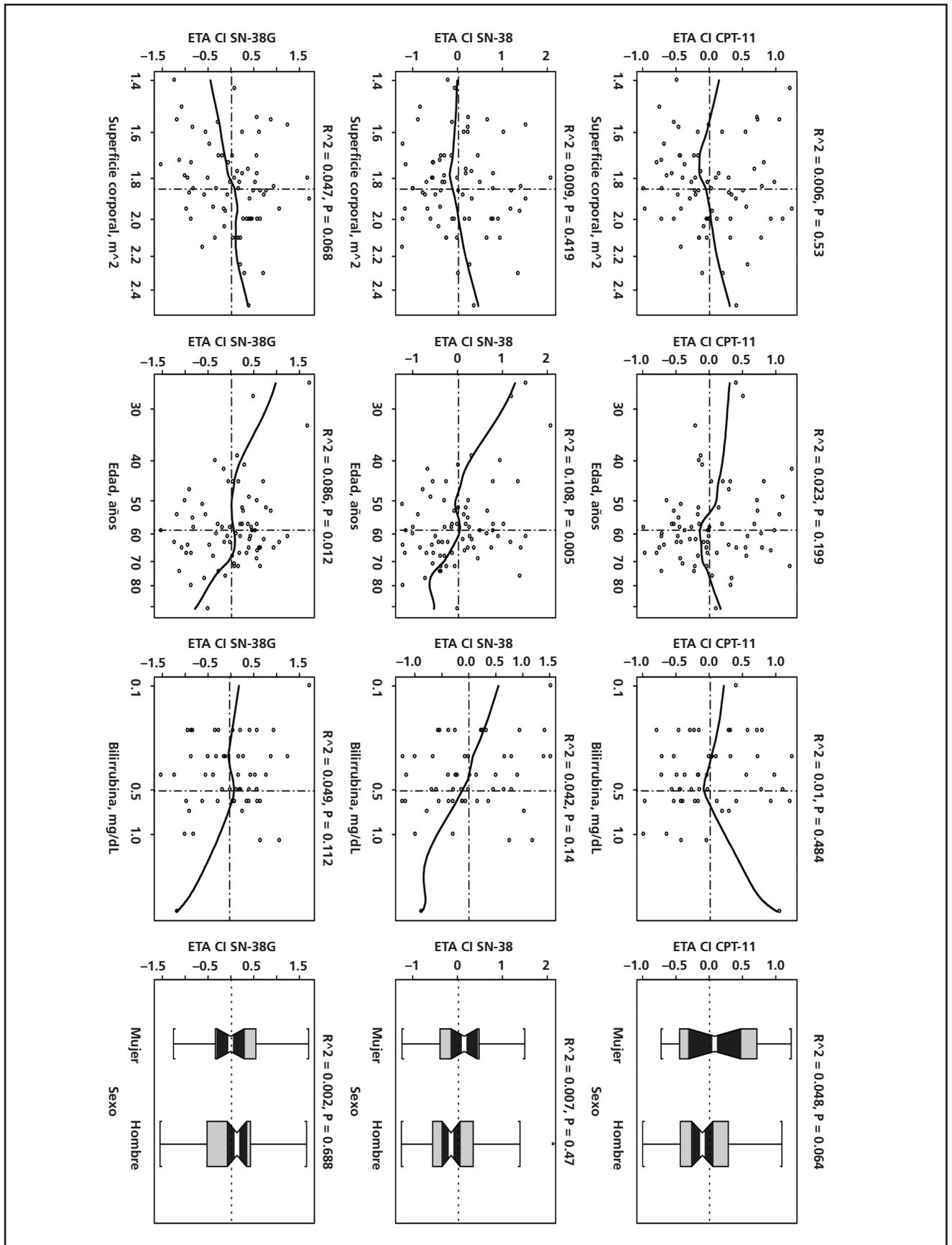


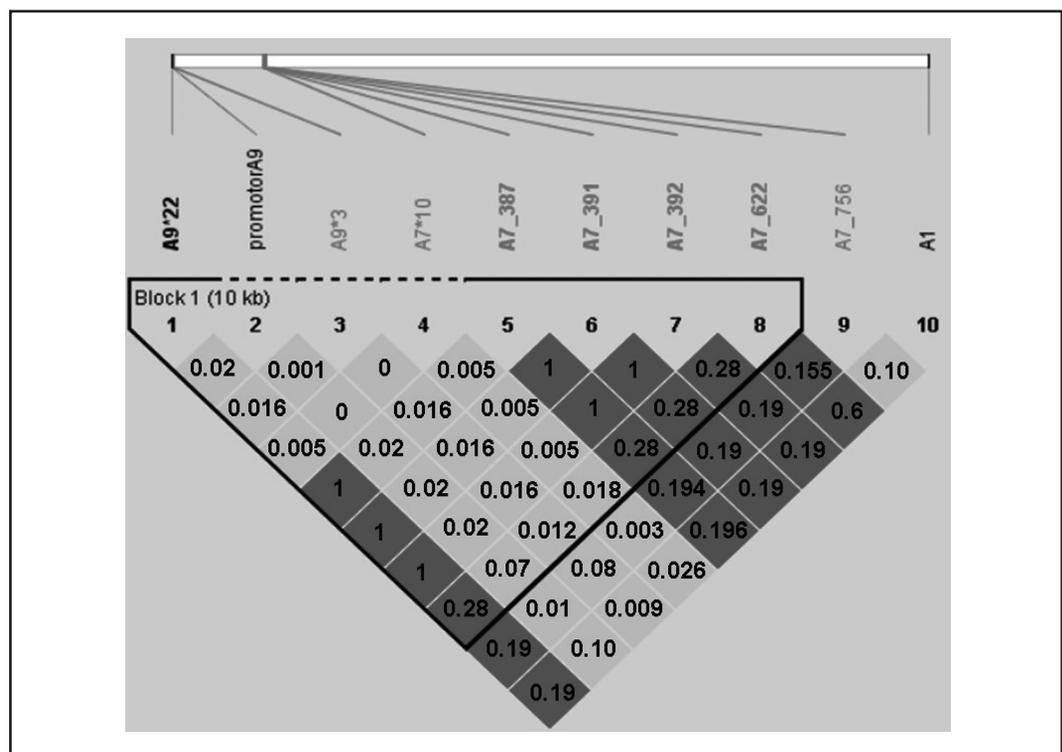
Figura 2. Efecto de la superficie corporal, la edad, la bilirrubina y el sexo sobre el aclaramiento de irinotecán, SN-38 y SN-38G.

5,44, g.l. = 2,  $p = 0,07$ ), aunque existía cierta tendencia de forma que conforme aumentaba la edad, los aclaramientos de ambos metabolitos se reducían.

En la muestra analizada no se encontró en ningún paciente los polimorfismos genéticos 342G>A (G115S), ni 417G>C (E139D), y por tanto, estos polimorfismos genéticos no se incluyeron en el estudio de haplotipos. Ninguno de los polimorfismos genéticos analizados se desvió significativamente del equilibrio de Hardy-Weinberg ( $p > 0,50$ ). El análisis del DL se presenta en figura 3, donde la línea blanca horizontal de la parte superior de la figura representa la ubicación espacial de los polimorfismos genéticos *UGT1A9*, *UGT1A7* y *UGT1A1* de izquierda a derecha, y las líneas que aparecen debajo son simplemente un indicador hacia las ubicaciones de las distintas variantes desde la posición que cada polimorfismo detectado en la población de estudio ocupa en el gráfico. Entre los pares de variantes genéticas evaluadas, el parámetro  $D$  fue 1 en todos los casos, y el valor de  $r^2$  se muestra en la figura 3, donde los cuadrados sombreados en oscuro indican que existe fuerte dependencia en la transmisión de los polimorfismos ( $LOD \geq 2$ ) mientras que los cuadrados sombreados en claro indican una dependencia más débil ( $LOD < 2$ ). También fue posible definir la presencia de un bloque haplotípico que corresponde a 8 de las 10 variantes genéticas evaluadas y que en la figura 3 está limitado por la línea negra continua y discontinua. La presencia de este bloque haplotípico implica que los polimorfismos no sinónimos (es decir, aquellos que producen un cambio de aminoácido) de *UGT1A7* y *UGT1A9* comprenden una región con muy escasa re-

combinación y con un fuerte DL. Estos resultados evidencian la existencia de DL significativo entre las variantes *UGT1A1* y *UGT1A7* y entre las distintas variantes de *UGT1A7* y *UGT1A9*, y explican la correlación existente entre los genotipos de las distintas isoformas. Esta colinealidad impide el análisis multivariante del efecto de los polimorfismos en *UGT1A1*, *UGT1A7* y *UGT1A9* sobre el aclaramiento de SN-38 y justifican su análisis univariante. De hecho, 79% de pacientes con la variante alélica *UGT1A7*\*3 también presentaron la variante *UGT1A1*\*28 que confiere baja actividad enzimática, mientras que el 100% de pacientes con la variante alélica *UGT1A7*\*3, presentó la variante *UGT1A9*\*22.

El análisis del efecto de los polimorfismos genéticos *UGT1A1*, *UGT1A7*, y *UGT1A9* en el aclaramiento de SN-38 indicó que la presencia de, al menos, un alelo asociado con baja actividad enzimática se asociaba con una reducción del aclaramiento de SN-38, independientemente de la isoforma analizada. Este efecto fue significativamente mayor en los individuos homocigotos con variante alélica *UGT1A1*\*28 (tabla 3). Las diferencias en las reducciones del aclaramiento de SN-38 entre individuos heterocigotos y homocigotos con alelos asociados con una actividad enzimática reducida resultó ser similar e inferior al 20% para cada una de las tres isoformas. Así, los individuos heterocigotos u homocigotos con alelos asociados con baja actividad enzimática *UGT1A1* presentaron una reducción media del aclaramiento de SN-38 del 36% (IC95%: 7% – 65%). La misma tendencia, aunque de menor magnitud, se observó con los genes *UGT1A7* y *UGT1A9*, donde no se alcanzó la significación estadística. Por ello, el mo-



**Figura 3.** Desequilibrio de ligamiento por parejas entre polimorfismos de *UGT1A* (los números expresan el valor de  $r^2$ ).

**Tabla 3.** Efecto del polimorfismo genético de UGT sobre el aclaramiento de SN-38

Genotipo*	Porcentaje de Reducción en CL <sub>SN-38</sub> (IC 95%)							
	N	Heterocigotos	N	Homocigotos	P	N	Heterocigotos + Homocigotos	p
UGT1A1	23	34,4 (6,2 a 62,6)	4	40,0 (-50,0 a 29,6)	0,006	27	35,7 (6,7 a 64,7)	0,003
UGT1A7	27	20,2 (-19,0 a 59,4)	6	17,1 (-61,0 a 95,5)	0,195	33	19,9 (-19,9 a 59,7)	0,095
UGT1A9	29	29,9 (-29,0 a 88,7)	22	35,4 (-15,0 a 85,8)	0,139	51	32,0 (-20,3 a 84,3)	0,142

\* Categoría de referencia: pacientes homocigotos nativos.  
IC: intervalo de confianza"

delo final seleccionado únicamente incluyó el efecto del genotipo *UGT1A1* en el aclaramiento de SN-38.

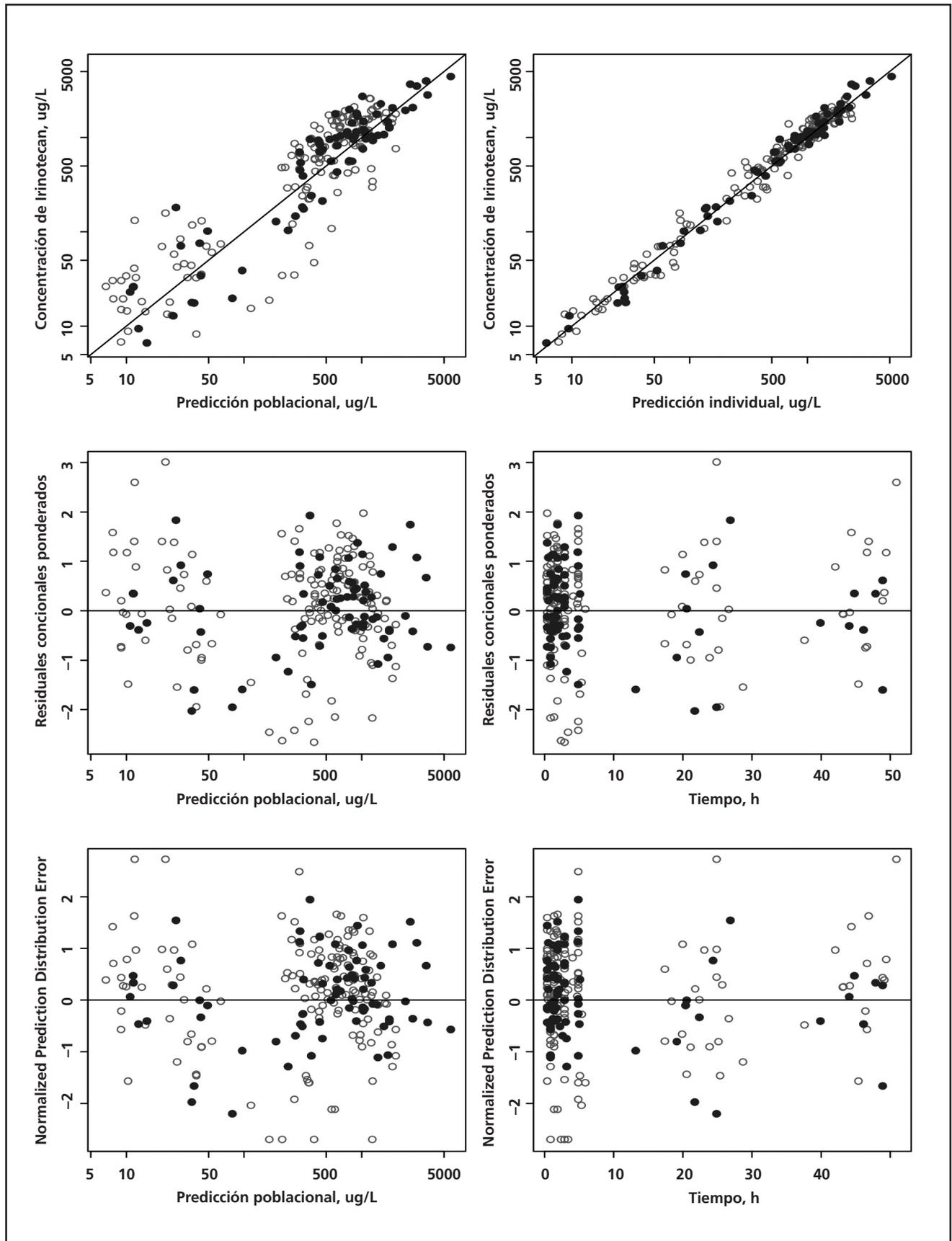
Las figuras 4a, 4b y 4c muestran los gráficos de bondad de ajuste del modelo final para irinotecán, SN-38 y SN-38G, respectivamente. Los círculos se corresponden con las concentraciones plasmáticas de los pacientes homocigoto salvaje mientras que los puntos negros representan los pacientes que presentan alelos asociados con baja actividad enzimática. En los gráficos de las concentraciones plasmáticas de irinotecán, SN-38 y SN-38G frente a su predicción poblacional e individual se observa que los datos se agrupan de manera normal alrededor de la línea identidad, circunstancia que determina la ausencia de sesgos significativos en el modelo. Tampoco se observan tendencias marcadas en la distribución a lo largo de la línea de identidad en los gráficos de residuales condicionales ponderados frente a las predicciones poblacionales y el tiempo tanto para irinotecán como para SN-38G. El sesgo aparente que se evidencia en los gráficos de los residuales condicionales ponderados de SN-38 a concentraciones plasmáticas inferiores a 5 ug/L y/o tiempos superiores a 10 h se debe a la ausencia de las concentraciones por debajo del LC en los gráficos. A estos tiempos de muestreo, el porcentaje de concentraciones de SN-38 por debajo del LC resultó ser un 48,1%, muy superior al obtenido para irinotecán (7,62%) y SN-38G (2,75%). Finalmente, los NPDE frente a la predicción poblacional y el tiempo evidenciaron que las observaciones se distribuían de forma aleatoria alrededor del valor 0, desde aproximadamente -3 hasta 3, tanto para irinotecán, como para SN-38G. La media de NPDE fue -0,028 (Intervalo de confianza (IC) 95%: de -0,078 a 0,021) mientras que el valor de la desviación estándar fue 0,975 (IC 95%: de 0,937 a 1,012) y, por tanto, no fueron estadísticamente diferentes de 0 y 1, respectivamente. En el caso de SN-38, de nuevo se evidenció el sesgo aparente debido a que a tiempos mayores de 10 h el porcentaje de observaciones por debajo del LC era elevado y no está representado en el gráfico, al contrario de lo que sucede en la figura 5, donde se presentan los resultados del NVPC de la evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de irinotecán, SN-38 y SN-38G respectivamente, estratificados en individuos homocigotos salvajes (paneles de la izquierda) y en individuos que presentan

alelos asociados con baja actividad enzimática (paneles de la derecha). Las líneas continuas representan los percentiles 5, 50, y 95 de las concentraciones plasmáticas simuladas, y por tanto, el área sombreada representa el IP del 90%. Los círculos representan las observaciones por encima del LC, mientras que los triángulos representan los valores por debajo del LC. De izquierda a derecha y de arriba abajo, el 90,2; 95,5; 88,7; 88,0; 94,7 y 93,3% de las observaciones caen dentro del IP del 90%, y, en consecuencia, confirman que el modelo describe adecuadamente los datos observados tanto de irinotecán, como de SN-38 y SN-38G.

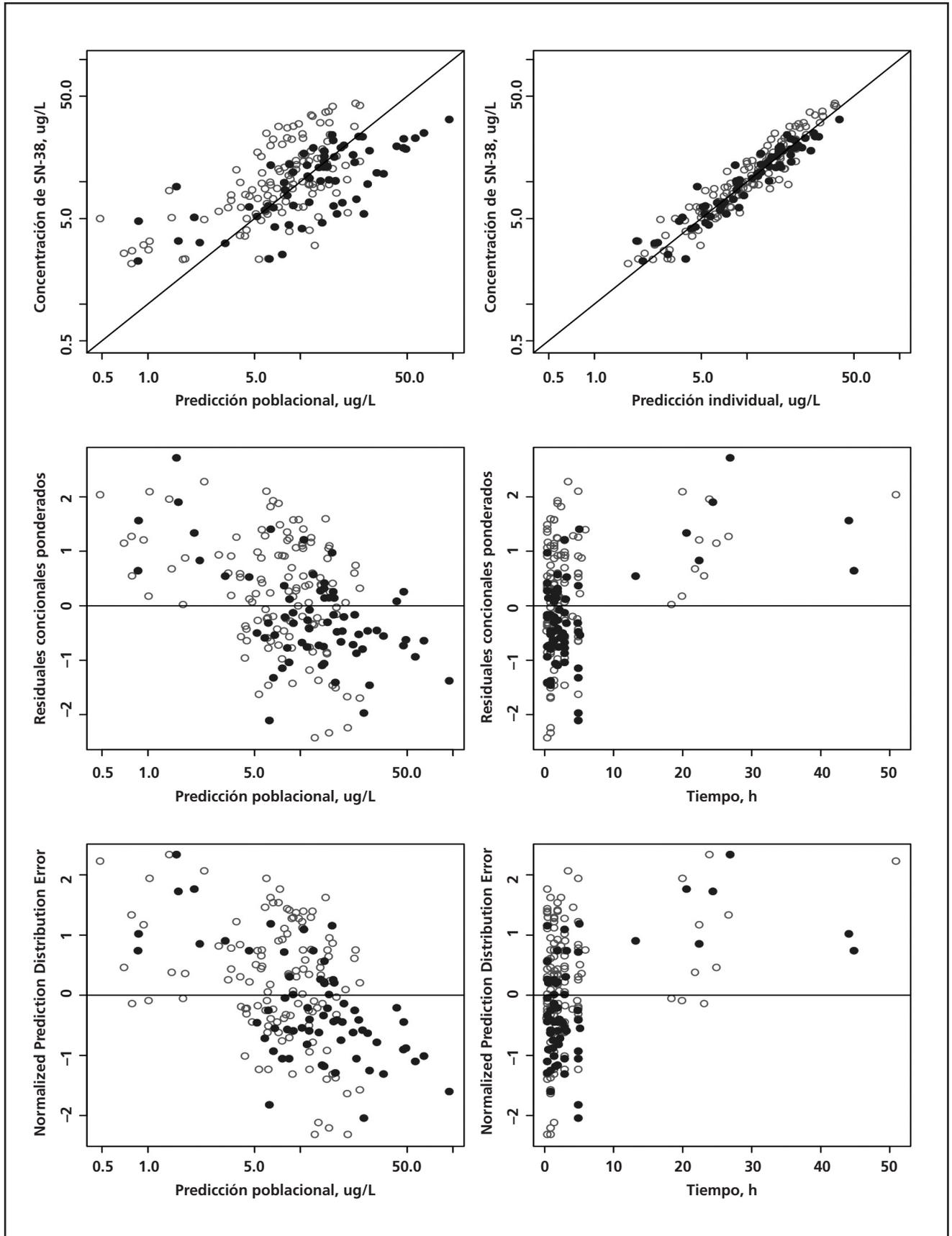
Con el modelo final se procedió a evaluar el RG y el IB estratificado por la ausencia o presencia de alelos asociados con baja actividad enzimática en *UGT1A1*, *UGT1A7* y *UGT1A9* (tabla 4). La presencia de polimorfismos genéticos en *UGT1A1*, *UGT1A7* y *UGT1A9* aumenta significativamente el  $AUC_{SN-38}$ , y es acorde a la reducción del aclaramiento de SN-38 estimada por el modelo. Además, estos cambios se tradujeron en que la reducción en el recuento absoluto de neutrófilos tras el primer ciclo de tratamiento fue un 37,9% (IC 95%: 14,3-61,5) superior en los pacientes con alelos asociados a baja actividad enzimática con respecto a los pacientes con alelos salvajes. El IB resultó ser similar para todos los pacientes homocigotos salvajes y aumentó entre un 27% y un 44% en pacientes que presentaban algún alelo (heterocigoto u homocigoto) asociado con baja actividad enzimática en cualquiera de las isoformas analizadas. Consecuentemente, estos pacientes también presentaron el menor RG, especialmente aquellos con alelos asociados con baja actividad de *UGT1A1*.

## Discusión

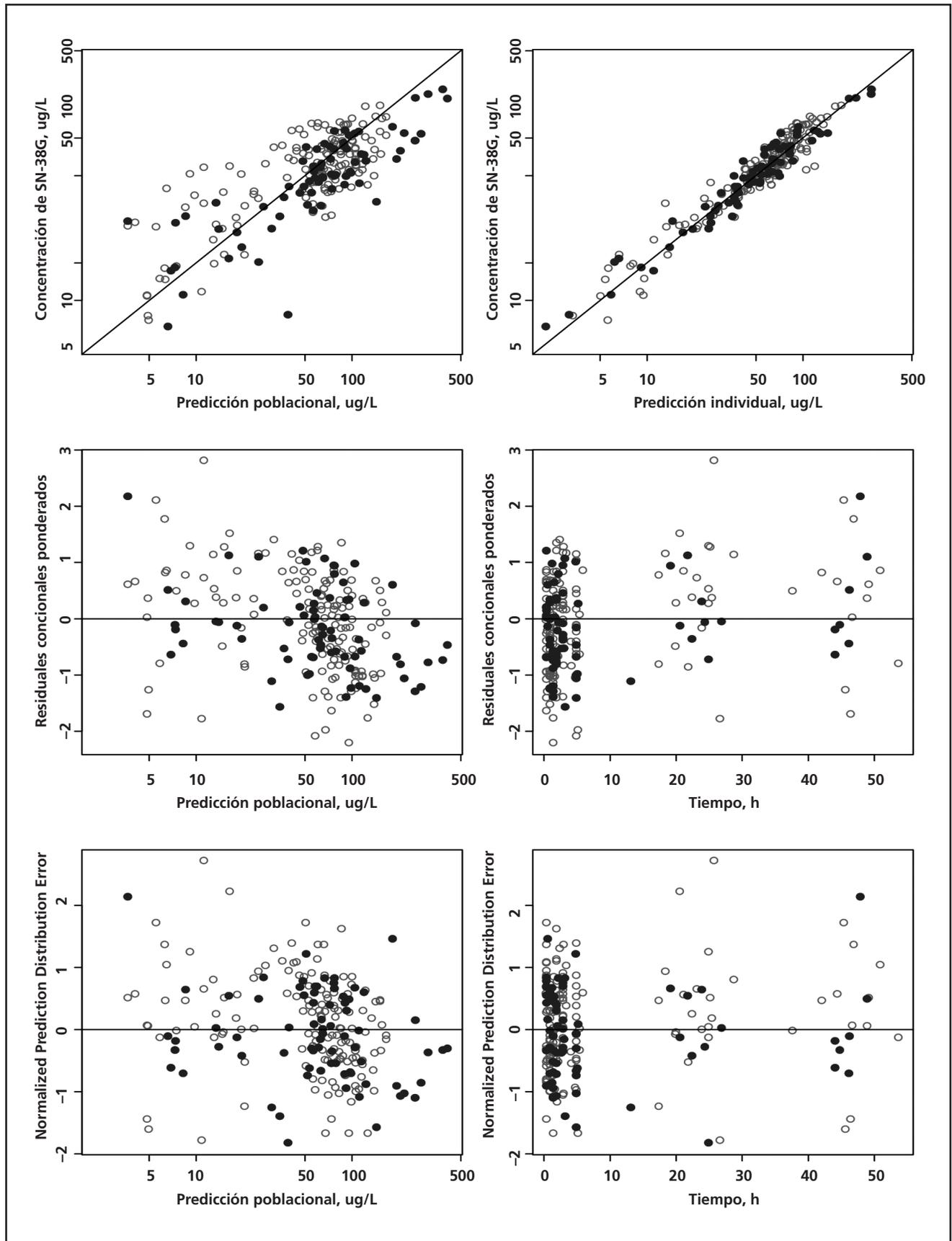
El objetivo de este trabajo fue desarrollar un modelo farmacocinético poblacional para caracterizar conjuntamente la evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de irinotecán, SN-38 y SN-38G en pacientes oncológicos y estudiar el efecto de los polimorfismo genéticos de *UGT1A1*, *UGT1A7* y *UGT1A9* en los parámetros farmacocinéticos de irinotecán y sus metabolitos. La modelización farmacocinética conjunta del fármaco y sus metabolitos se han aplicado con éxito en diversas situaciones y



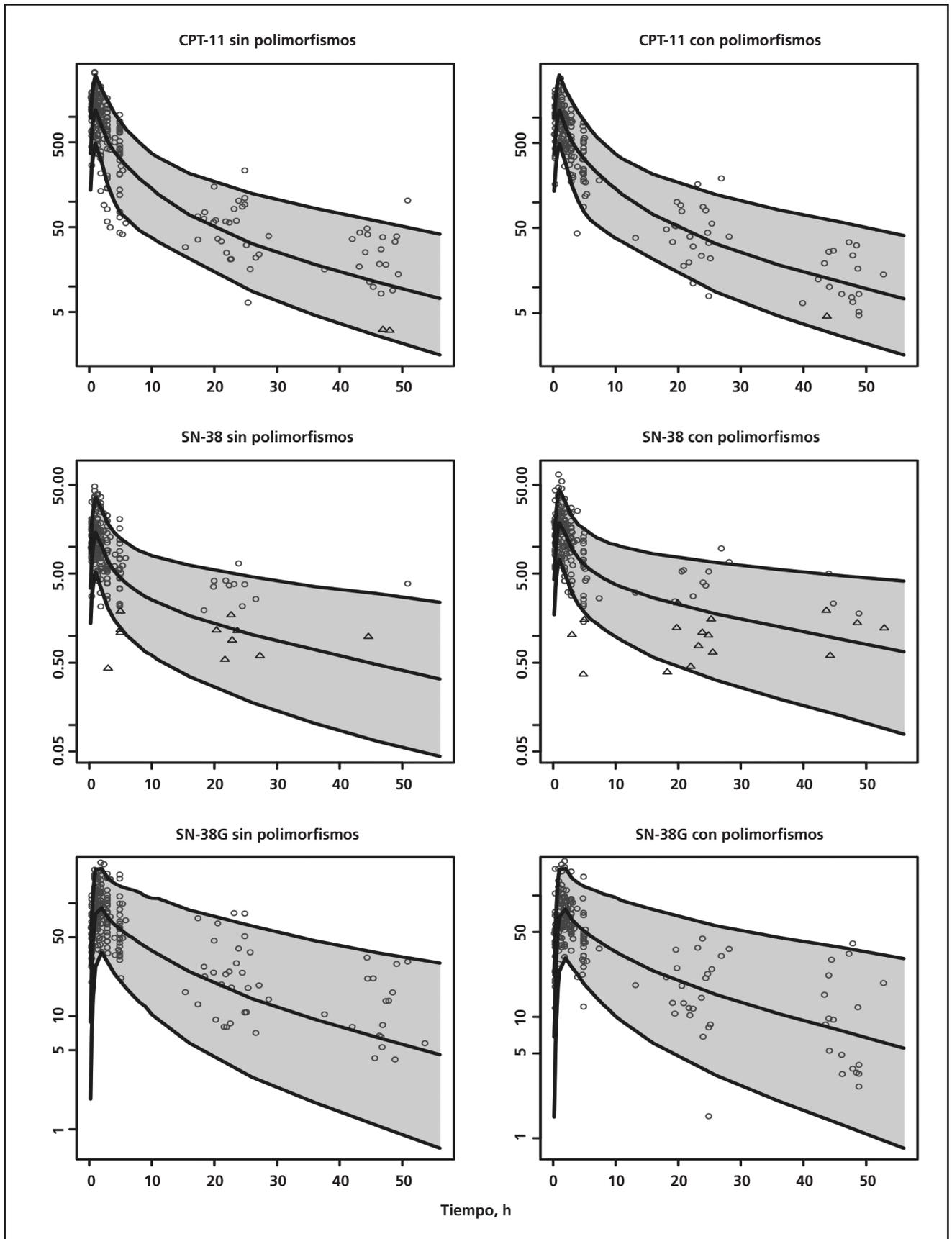
**Figura 4.** (A) Gráficos de bondad de ajuste de irinotecán. Los círculos se corresponden con las concentraciones plasmáticas de los pacientes homocigoto salvaje. Los puntos negros se corresponden con las concentraciones de los pacientes con alelos asociados con baja actividad enzimática.



**Figura 4.** (B) Gráficos de bondad de ajuste de SN-38. Los círculos se corresponden con las concentraciones plasmáticas de los pacientes homocigoto salvaje. Los puntos negros se corresponden con las concentraciones de los pacientes con alelos asociados con baja actividad enzimática.



**Figura 4.** (C) Gráficos de bondad de ajuste de SN-38G. Los círculos se corresponden con las concentraciones plasmáticas de los pacientes homocigoto salvaje. Los puntos negros se corresponden con las concentraciones de los pacientes con alelos asociados con baja actividad enzimática.



**Figura 5.** Control Predictivo Visual Normalizado (VPNC; Normalized Visual Predictive Check) de irinotecán, SN-38 y SN-38G. Los círculos representan las observaciones por encima del LC, mientras que los triángulos representan los valores por debajo del LC.

**Tabla 4.** Relación entre los diferentes genotipos de *UGT1A* y los parámetros que cuantifican la exposición sistémica a SN-38

Genotipo	N	AUC SN-38 (mg · h/L)			Ratio de Glucuronidación			Índice Biliar (mg · h/L)		
		Mediana	Diferencia Medianas (IC95%)*	p†	Mediana	Diferencia Medianas (IC95%)*	p†	Mediana	Diferencia Medianas (IC95%)*	p†
<i>UGT1A1</i> *1/*1	32	0,159	0,076 (0,012-0,136)	0,021	6,960	2,656 (1,297-4,495)	<0,001	0,777	0,471 (0,114-0,879)	0,016
<i>UGT1A1</i> *1/*28 y *28/*28	27	0,253			4,020			1,393		
<i>UGT1A7</i> *1/*1	27	0,154	0,073 (0,010-0,135)	0,023	6,570	1,834 (0,270-3,616)	0,023	0,797	0,433 (0,048-0,875)	0,033
<i>UGT1A7</i> *1/*3 y *3/*3	33	0,247			4,430			1,213		
<i>UGT1A9</i> *10/*10	9	0,118	0,094 (0,021-0,173)	0,015	8,070	3,485 (0,687-7,593)	0,017	0,797	0,306 (-0,208-0,923)	0,291
<i>UGT1A9</i> *9/*10 y *9/*9	51	0,214			4,970			1,103		

\* Intervalo de confianza no paramétrico Hodges-Lehmann.

† Prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

permite obtener simultáneamente la información relativa a la tendencia central y variabilidad de los parámetros farmacocinéticos de cada fármaco y sus metabolitos<sup>34</sup>. Así, la farmacocinética de irinotecán se describió adecuadamente con un modelo tricompartmental lineal, mientras que la farmacocinética de sus metabolitos se describió mediante modelos bicompartimentales lineales, tal como ha sido evidenciado con anterioridad en la literatura<sup>9</sup>.

El valor típico del volumen de distribución en compartimento central de irinotecán fue de 99,7 L mientras que los volúmenes de distribución aparentes en compartimento central de SN-38 y SN-38G, fueron de 72,4 y 46,3 L, respectivamente. Los correspondientes  $V_{ss}$  fueron de 425, 9702 y 359 L. El  $V_{ss}$  para irinotecán claramente excedió el volumen de agua corporal total y refleja la elevada distribución a los tejidos periféricos. Esta misma conclusión se puede inferir para SN-38. Asumiendo que un 15% de la dosis de irinotecán se transforma a SN-38, el  $V_{ss}$  de SN-38 sería de 1455 L, mientras que para SN-38G sería 54 L si se considera que el 100% de SN-38 se transforma a SN-38G. La diferencia entre el  $V_{ss}$  y el volumen estimado en compartimento central informa sobre el alto grado de distribución no específica de SN-38, y en menor medida de SN-38G. El  $CL_{CPT-11}$ ,  $CL_{SN-38}$  y  $CL_{SN-38G}$  fue de 43, 1340 y 188 L/h, respectivamente. El valor del  $CL_{CPT-11}$  es comparable con valores previamente publicados<sup>9,15</sup> mientras que los valores del  $CL_{SN-38}$  y  $CL_{SN-38G}$  fueron superiores a los previamente publicados por otros autores, hecho que podría explicarse por la incorporación al análisis de las concentraciones plasmáticas inferiores al LC de la técnica analítica y, en menor medida, por el análisis simultáneo de los tres compuestos. Destacar que el aclaramiento de SN-38 fue aproximadamente 7 veces mayor que el aclaramiento de SN-38G, circunstancia que determina que las concentraciones de SN-38 sean sistemáticamente inferiores a las alcanzadas con SN-38G, tal y como se ha publicado en la literatura. El análisis de las covariables evidenció que la edad, el sexo, la superficie corporal, la bilirrubina total, la medicación administrada de forma

concomitante y el tipo de tumor tratado no presentaron correlación alguna con los parámetros farmacocinéticos del modelo. Estos resultados concuerdan con la ausencia de efectos clínicamente relevantes de las covariables analizadas sobre los parámetros farmacocinéticos de irinotecán, SN-38 y SN-38G previamente publicados<sup>9,15</sup>.

Cualquier estudio de polimorfismos genéticos debe evaluar la independencia de alelos en un locus entre cromosomas homólogos (equilibrio Hardy-Weinberg) y la asociación entre alelos de diferentes loci en uno de los cromosomas homólogos (desequilibrio de ligamiento). Es necesario verificar que los polimorfismos de un solo nucleótido se encuentran en equilibrio Hardy-Weinberg ya que desviaciones de este equilibrio indicarían la existencia de factores distintos al factor de estudio que podrían afectar las frecuencias alélicas o bien errores de genotipado. Este no ha sido el caso del estudio que se presenta por cuanto las variantes genéticas analizadas no se desviaron significativamente del equilibrio de Hardy-Weinberg ( $p > 0,50$ ). Por otra parte, la presencia de DL indica que la asociación entre alelos no es aleatoria y que los polimorfismos de un solo nucleótido en un alelo condicionarán aquellos en el alelo próximo. En este sentido, el análisis del DL respecto a *UGT1A* evidenció una alta correlación entre las distintas variantes genéticas que está en consonancia con los resultados previamente publicados por Cecchin et al. en pacientes con cáncer colorrectal metastático<sup>22</sup>. Estos resultados también confirman que la correlación entre *UGT1A7* y *UGT1A9* es más fuerte entre ellos que con respecto a *UGT1A1*, probablemente debido a la mayor proximidad de estos genes. La elevada correlación existente entre los distintos polimorfismos evaluados impidió realizar un análisis multivariante de las tres isoformas de UGT sobre el  $CL_{SN-38}$ ; sin embargo, el análisis univariante estableció una reducción del 36% en el aclaramiento de SN-38 en pacientes con polimorfismo genético en *UGT1A1*\*28, tal y como ampliamente se había referenciado en la literatura científica<sup>35</sup>. Aunque los polimorfismos en *UGT1A1*\*60 y *UGT1A1*\*93 también se asocian con efectos adversos he-

matológicos que podrían ser debidos a una mayor exposición al fármaco, este estudio se ha centrado en *UGT1A1*\*28 porque es el principal marcador genético relacionado con toxicidad tras tratamiento con irinotecan. La validación interna del modelo farmacocinético seleccionado confirmó que el modelo predice adecuadamente la evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de irinotecán, SN-38 y SN-38G y su variabilidad, tanto en pacientes nativos como en pacientes que presentan algún alelo asociado con baja actividad enzimática en *UGT1A1*, *UGT1A7* y *UGT1A9*. Por tanto, este modelo farmacocinético podría utilizarse de forma exacta y precisa como base de un algoritmo bayesiano para optimizar las pautas posológicas de irinotecan en pacientes oncológicos.

La reducción del aclaramiento en los pacientes con alelos asociados a baja actividad enzimática, concuerda con el aumento del  $AUC_{SN-38}$  y el IB, y la reducción de RG, tal y como previamente se refirió en la literatura<sup>17,22</sup>. En este sentido, la disminución del valor del recuento absoluto de neutrófilos en pacientes con alelos asociados a baja actividad enzimática incrementa la probabilidad de desarrollar neutropenia severa. Lamentablemente es difícil comparar el efecto neutropénico del irinotecan entre diferentes estudios dadas las diferencias en cuanto a la dosis, tiempo de perfusión, intervalo posológico, frecuencia de monitorización de los neutrófilos y tratamientos concomitantes, entre otras diferencias<sup>35</sup>. Además, aunque podría parecer que evitar el desarrollo de neutropenia grado 2 y 3 es positivo, resultados clínicos en pacientes con cáncer colorrectal metastático han demostrado que los pacientes que desarrollan neutropenia moderada o severa también presentan mayor supervivencia global<sup>36</sup>. Por tanto, obtener un equilibrio entre toxicidad asumible y beneficio clínico continua siendo un reto para los profesionales sanitarios encargados de la atención integral del paciente oncológico en tratamiento con irinotecan; no obstante, la identificación de covariables predictoras de toxicidad, como es la exposición a irinotecan y sus metabolitos, que a su vez está condicionada con la presencia de polimorfismo genéticos en *UGT1A1*, es una herramienta que podría contribuir a la mejora de la calidad asistencial que reciben estos pacientes. En este sentido, es necesario realizar más estudios que evalúen la relación coste-beneficio del genotipado de *UGT1A1* y la personalización posológica de irinotecan en pacientes oncológicos.

En conclusión, el modelo farmacocinético-farmacogenético poblacional desarrollado caracteriza simultáneamente la evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de irinotecán, SN-38 y SN-38G y su variabilidad, tanto en pacientes nativos como en pacientes que presentan algún alelo asociado con baja actividad enzimática en *UGT1A1*. El efecto del genotipo *UGT1A1* en la exposición sistémica de SN-38 justifica su determinación de forma rutinaria en pacientes subsidiarios de recibir tratamiento con irinotecán. La inclusión de información farmacocinética-farmacogenética puede añadir valor a la per-

sonalización de la dosificación de irinotecán por cuanto que permitirá manejar cuantitativamente las reducciones de dosis en pacientes con toxicidad iatrogénica debido a los polimorfismos genéticos en *UGT1A1*.

## Bibliografía

1. Creemers GJ, Lund B, Verweij J. Topoisomerase I inhibitors: topotecan and irinotecan. *Cancer Treat Rev.* 1994;20:73-96.
2. Stupp R, Hegi ME, van den Bent MJ, Mason WP, Weller M, Mirimanoff RO, et al. Changing paradigms-an update on the multidisciplinary management of malignant glioma. *Oncologist.* 2006;11:165-80.
3. Ahn BJ, Choi MK, Park YS, Lee J, Park SH, Park JO, et al. Population pharmacokinetics of CPT-11 (irinotecan) in gastric cancer patients with peritoneal seeding after its intraperitoneal administration. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66:1235-45.
4. Castro Núñez I, Echarri Arrieta E, Ferriols Lisart F, García Silva A, Martínez Cutillas J, Oliveras Arenas M, et al. Medicamentos citostáticos, 1ª Edición Electrónica, 2006. ISBN: 84-689-5619-8. Disponible en: <http://www.sefh.es/libro/Wyeth/pdf/libro.pdf>
5. Sobrero A, Ackland S, Clarke S, Pérez-Carrión R, Chiara S, Gapski J, et al. Phase IV study of bevacizumab in combination with infusional fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) in first-line metastatic colorectal cancer. *Oncology.* 2009;77:113-9.
6. Modest DP, Reinacher-Schick A, Stintzing S, Giessen C, Tannapfel A, Laubender RP, et al. Cetuximab-based or bevacizumab-based first-line treatment in patients with KRAS p.G13D-mutated metastatic colorectal cancer: a pooled analysis. *Anticancer Drugs.* 2012;23: 666-73.
7. Köhne CH, Hofheinz R, Mineur L, Letocha H, Greil R, Thaler J, et al. First-line panitumumab plus irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012;138:65-72.
8. Ficha técnica de Irinotecán. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=69474&formato=pdf&formulario=FICHAS>. Último acceso 20/05/2012.
9. Xie R, Mathijssen RHJ, Sparreboom A, Verweij J, Karlsson MO. Clinical pharmacokinetics of irinotecan and its metabolites in relation with diarrhea. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;72:265-75.
10. Cárdenas E, Gil I, Honorato J. Irinotecan. *Rev Med Univ Navarra.* 2002;46:49-55.
11. Klein CE, Gupta E, Reid JM, Atherton PJ, Sloan JA, Pitot HC, et al. Population pharmacokinetic model for irinotecan and two of its metabolites, SN-38 and SN-38 glucuronide. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;72:638-47.
12. Poujol S, Pinguet F, Ychou M, Abderrahim AG, Duffour J, Bressolle FM. A limited sampling strategy to estimate the pharmacokinetic parameters of irinotecán and its active metabolite, SN-38, in patients with metastatic digestive cancer receiving the FOLFIRI regimen. *Oncol Rep.* 2007;18:1613-21.
13. Han JY, Lim HS, Shin ES, Yoo YK, Park YH, Lee JE, et al. Comprehensive analysis of UGT1A polymorphisms predictive for pharmacokinetics and treatment outcome in patients with non-small-cell lung cancer treated with irinotecan and cisplatin. *J Clin Oncol.* 2006;24:2237-44.
14. Innocenti F, Ratain MJ. Pharmacogenetics of irinotecan. Clinical perspectives on the utility of genotyping. *Pharmacogenomics.* 2006;7: 1211-21.
15. Poujol S, Bressolle F, Duffour J, Abderrahim AG, Astre C, Ychou M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of irinotecan and its metabolites from plasma and saliva data in patients with metastatic digestive cancer receiving FOLFIRI regimen. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2006;58:292-305.
16. Thompson PA, Gupta M, Rosner GL, Yu A, Barrett J, Bomgaars L, et al. Pharmacokinetics of irinotecan and its metabolites in pediatric cancer patients: a report from children's oncology group. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008;62:1027-37.

17. Mathijssen RH, van Alphen RJ, Verweij J, Loos WJ, Nooter K, Stoter G, et al. Clinical pharmacokinetics and metabolism of irinotecan (CPT-11). *Clin Cancer Res*. 2001;7:2182-94.
18. Innocenti F, Vokes EE, Ratain MJ. Irinogenetics: What is the right star? *J Clin Oncol*. 2006;24:2221-4.
19. Hoskins JM, Goldberg RM, Qu P, Ibrahim JG, McLeod HL. *UGT1A1*\*28 genotype and irinotecan-induced neutropenia: dose matters. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:1290-5.
20. Marcuello E, Altes A, Menoyo A, Del Río E, Gómez-Pardo M, Baiget M. *UGT1A1* gene variations and irinotecan treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2004;91:678-82.
21. Massacesi C, Terrazzino S, Marcucci F, Rocchi Mb, Lippe P, Bisonni R, et al. Uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A1 promoter polymorphism predicts the risk of gastrointestinal toxicity and fatigue induced by irinotecan-based chemotherapy. *Cancer*. 2006; 106:1007-16.
22. Cecchin E, Innocenti F, D Andrea M, Corona G, De Mattia E, Biason P, et al. Predictive role of *UGT1A1*, *UGT1A7*, and *UGT1A9* genetic variants and their haplotypes on the outcome of metastatic colorectal cancer patients treated with fluoracil, leucovoril, and irinotecan. *J Clin Oncol*. 2009;27:2457-65.
23. Zufía L, Aldaz A, Giráldez J. Separation methods for camptothecin and related compounds. *J Chromatogr B*. 2001;764:141-59.
24. Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). May 2001.
25. Validation of Analytical Methods: Methodology. ICH Topic Q2B. CPMP/ICH/281/95.
26. Villeneuve L, Girard H, Fortier LC, Gagne JF, Guillemette C. Novel functional polymorphisms in the *UGT1A7* and *UGT1A9* glucuronidating enzymes in Caucasian and African-American subjects and their impact on the metabolism of 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin and flavopiridol anticancer drugs. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;307: 117-28.
27. Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics*. 2005;21:263-5.
28. Gabriel SB, Schaffner SF, Nguyen H, Moore JM, Roy J, Blumenstiel B, et al. The structure of haplotype blocks in the human genome. *Science*. 2002;296:2225-9.
29. Ahn JE, Karlsson MO, Dunne A, Ludden TM. Likelihood based approaches to handling data below the quantification limit using NONMEM VI. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*. 2008;35:401-21.
30. Karlsson MO, Savic RM. Importance of shrinkage in empirical bayes estimates for diagnostics: problems and solutions. *AAPS Journal*. 2009;11:558-69.
31. Mandema JW, Verotta D, Sheiner LB. Building population pharmacokinetic-pharmacodynamic models. I. Models for covariate effects. *J Pharmacokinetic Biophar*. 1992;20:511-28.
32. Brendel K, Comets E, Laffont C, Laveille C, Mentré F. Metrics for external model evaluation with an application to the population pharmacokinetics of gliclazide. *Pharm Res*. 2006;23:2036-49.
33. Gupta E, Lestingi TM, Mick R, Ramirez J, Vokes EE, Ratain MJ. Metabolic fate of irinotecan in humans: correlation of glucuronidation with diarrhea. *Cancer Res*. 1994;54:3723-5.
34. Ramón-López A, Escudero-Ortiz V, Duart-Duart MJ, Pérez-Ruixo JJ, Valenzuela B. Population pharmacokinetics of gemcitabine applied to personalize the dosage used in cancer patients. *Farm Hosp*. 2012;36:194-206.
35. Palomaki GE, Bradley LA, Douglas MP, Kolor K, Dotson WD. Can *UGT1A1* genotyping reduce morbidity and mortality in patients with metastatic colorectal cancer treated with irinotecan? An evidence-based review. *Genet Med*. 2009;11:21-34.
36. Shitara K, Matsuo K, Takahari D, Yokota T, Inaba Y, Yamaura H, et al. Neutropenia as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer patients undergoing chemotherapy with first-line FOLFOX. *Eur J Cancer*. 2009;45:1757-63.

ORIGINALES

## Contenido en electrolitos de medicamentos de uso parenteral autorizados por el Ministerio de Sanidad y Consumo

J. N. Mirchandani Jagwani<sup>1\*</sup>, R. Arias Rico<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Especialista en Farmacia Hospitalaria, Hospital Geriátrico Nuestra Señora de los Dolores, Santa Cruz de la Palma.

<sup>2</sup>Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Doctor Negrín, Las Palmas Gran Canaria, España.

### Resumen

**Introducción:** La fluidoterapia es una de las prácticas más habituales en la práctica clínica diaria pero para un correcto manejo de electrolitos tanto en la sueroterapia como en la Nutrición Parenteral se deben conocer todos los aportes de electrolitos y fluidos y todas aquellas situaciones fisiopatológicas que conllevan alteraciones en la homeostasis de fluidos.

**Objetivos:** Conocer el contenido y tipo de electrolitos de los medicamentos administrados por vía parenteral comercializados y autorizados en España hasta Febrero 2012.

**Métodos:** Revisión de todas las fichas técnicas de todos aquellos medicamentos que estuvieran comercializados en España y con presentación comercial disponible por vía parenteral. Aquellos medicamentos con un contenido menor de 1 miliequivalente o 1 milimol por presentación comercial fueron excluidos.

**Resultados:** De los 1800 principios activos estudiados, sólo 221 formaban parte de alguna presentación comercial por vía parenteral. De estos 221, 52 principios activos cumplían los criterios de inclusión del estudio y la mayoría (51-98,07%) tenían sodio en contenido mayor de un miliequivalente por presentación comercial, luego el potasio estaba presente en 3 y el calcio únicamente en uno.

**Discusión:** La mayoría de medicamentos objeto del estudio contenían como principal electrolito el sodio, siendo la alteración de las concentraciones de este electrolito una de las más frecuentes en el entorno hospitalario y, en algunos casos, indicador de calidad en la atención del paciente. Por ello, para un mejor manejo de la reposición de electrolitos tanto en la sueroterapia como por Nutrición Parenteral es necesario tener en cuenta el aporte recibido por la medicación prescrita en los casos en que sea necesario.

### PALABRAS CLAVE

Electrolitos; Fluidoterapia; Hipernatremia

Farm Hosp. 2013;37(2):128-134

### Electrolytes content in parenteral drugs authorised in Spain

#### Abstract

**Introduction:** Fluid therapy is one of the most common daily practices although knowledge is necessary on electrolytes and fluids intake and on all the pathophysiologic states leading to fluid homeostasis impairment in order to properly handle the electrolytes for both fluid therapy and parenteral nutrition.

**Objectives:** To know the content and electrolyte type in those drugs administered through the parenteral route commercialized and authorized in Spain until February of 2012.

**Methods:** Review of the technical sheets of all the drugs commercialized in Spain for usage through the parenteral route. Those drugs with content lower than 1 miliequivalent or 1 millimol per commercial presentation were excluded.

**Results:** Of the 1,800 active ingredients studied, only 211 had a commercial presentation for parenteral route. Of these, 52 active ingredients met the study inclusion criteria and most of them (51; 98.07%) had sodium content higher than 1 miliequivalent per commercial presentation, potassium was present in 3 and calcium in only 1.

**Discussion:** Most of the medications studied contained sodium as the main electrolyte; impairments in sodium concentration are one of the most common problems at the hospital setting and in some cases an indicator of quality of health care delivery. Therefore, it would be necessary to take into account the intake received through the medications prescribed to improve electrolyte reposition in both fluid therapy and parenteral nutrition.

### KEYWORDS

Electrolytes; Fluid therapy; Hypernatremia

Farm Hosp. 2013;37(2):128-134

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mirchijenny@hotmail.com (J. N. Mirchandani Jagwani).

## Introducción

La mayoría de procesos metabólicos y funciones de órganos dependen de concentraciones precisas de electrolitos tanto extracelulares como intracelulares mantenidas a partir de múltiples mecanismos, en el que están implicadas hormonas y órganos reguladores que influyen en la distribución de electrolitos. Además de los mecanismos fisiológicos implicados existen situaciones que pueden igualmente afectar a la homeostasis como puede ser desequilibrio ácido-base, un control incorrecto del balance de fluidos, desórdenes neurohormonales y patologías que comprometan la funcionalidad de órganos implicados en la homeostasia. Debido a todo esto, el manejo de electrolitos y fluidoterapia están entre los problemas clínicos más habituales en la práctica clínica habitual<sup>1</sup>. La incidencia y la gravedad de los trastornos electrolíticos varía ampliamente dentro del entorno hospitalario<sup>2</sup>, siendo ampliamente conocidas las alteraciones tanto por la edad (pacientes pediátricos o geriátricos<sup>3</sup>), por factores fisiopatológicos durante el período perioperatorio<sup>4</sup> o en pacientes críticos<sup>5</sup> o por la dieta<sup>6</sup> o fármacos.

En cuanto al tipo de las alteraciones electrolíticas no tienen todas la misma incidencia, de manera que las alteraciones de sodio (hiponatremia e hipernatremia) representan el trastorno más frecuente en el entorno hospitalario<sup>7</sup>, a pesar de ello también existen situaciones en las que otros electrolitos son los implicados como en la hipocalcemia (entendida como concentración de calcio total inferiores a 8,5 mg/dl o 4,25 mEq/L y de calcio iónico inferiores a 4,1 mg/dl o 2,05 mEq/L) frecuente en pacientes críticos<sup>8</sup>, en la hipercalcemia (concentración de calcio total superiores a 10,5 mg/dl o 5,25 mEq/L y de calcio iónico superiores a 5,2 mg/dl o 2,62 mEq/L) como ocurre en los procesos malignos<sup>9</sup>, en la hipomagnesemia (entendida como concentración sérica de magnesio menor de 1,5 meq/L) o hipermagnesemia (concentración sérica de magnesio mayor de 2 mEq/L) asociadas normalmente con la insuficiencia renal<sup>10</sup>. El potasio suele ser el electrolito más habitualmente suplementado, ya que suelen ser frecuentes las anomalías en la concentración de potasio ya sea hipercalcemia (concentración sérica de potasio mayor de 5,0 mEq/L) o hipocalcemia (entendida como concentración sérica de potasio inferior a 3,5 mEq/L).

La edad es otro factor fundamental a la hora de valorar estos trastornos ya que las alteraciones de líquidos y electrolitos son más frecuentes y más serios en el grupo de la edad pediátrica<sup>11,12</sup>. Esto conlleva que el manejo clínico de esta población permita un menor margen de error para el cálculo de las necesidades de líquidos y electrolitos que en el adulto<sup>13</sup>, siendo en el caso del tratamiento de las alteraciones del sodio diferente a la de un adulto<sup>14</sup>. En cuanto a los pacientes geriátricos, existe una predisposición en este grupo poblacional a sufrir trastornos en la concentración de sodio, normalmente hiponatremia aunque también la hipernatremia llega a tener

una incidencia del 1% en pacientes geriátricos hospitalizados, aumentada cuando se sometían a procedimientos quirúrgicos o estados febriles<sup>15</sup>.

En cuanto a la situación patológica, en el caso de pacientes críticos son frecuentes tanto las alteraciones electrolíticas (hipernatremia, hiponatremia, hipomagnesemia, hipofosfatemia) como metabólicas<sup>16</sup> (síndromes hiperglicémicos, acidosis metabólica, síndrome hiperglicémico no cetósico hiperosmolar). Dentro de las alteraciones electrolíticas, la hiponatremia (definida como concentración sérica de sodio <136 mEq/L) es el trastorno más común dentro de la práctica clínica llegando a alcanzar el 30-40% de pacientes hospitalizados<sup>17</sup>, aunque la hipernatremia (definida como concentración sérica de sodio >145 mEq/L) ocurre también con frecuencia en pacientes críticos<sup>18</sup>. Dentro de los factores que influyen en el desarrollo de hipernatremia se encuentran el uso de medicamentos cuyo mecanismo de acción influye en la pérdida o ahorro de electrolitos como diuréticos, la administración de fluidos hipertónicos, incremento de pérdida de agua en trastornos renales, pérdidas gastrointestinales, por drenajes o heridas.

Existe otro factor a tener en cuenta en la alteración de homeostasis como es la administración de medicamentos y nutrición parenteral (NPT). A menudo, las alteraciones electrolíticas causadas por los fármacos suelen ser debidas a su propio mecanismo de acción, como sucede con los diuréticos del asa (furosemida) y la pérdida de potasio o es el propio medicamento que, al producir daño renal, provoca la depleción de electrolitos<sup>19</sup>. Sin embargo, poco es conocido sobre el contenido de electrolitos de los medicamentos, aunque a veces la propia formulación del medicamento contribuye a una acumulación de electrolitos utilizadas en un amplio rango de patologías tanto a nivel hospitalario como comunitario<sup>20</sup>. Debido a que la formulación de NPT es realizada teniendo en cuenta la fluidoterapia y medicación prescrita<sup>21</sup>, a menudo se incluye en el cálculo de los requerimientos electrolíticos las posibles alteraciones causadas por el propio mecanismo de acción de los fármacos incluidos en el tratamiento, pero no se tienen en cuenta los electrolitos aportados por los medicamentos incluidos en la propia presentación comercial, que podría llegar a tener una significancia clínica<sup>22</sup>. Con este estudio, se pretende obtener información del contenido de electrolitos de medicamentos parenterales comercializados y autorizados por el Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC) que permitan un mayor conocimiento del aporte real de electrolitos realizados durante la nutrición artificial y fluidoterapia.

## Objetivos

Con este estudio se pretende revisar el contenido de electrolitos en la formulación de medicamentos por vía parenteral de acuerdo a la información contenida en las fichas técnicas de autorización por parte del MSC y

Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para describir los siguientes aspectos relevantes:

- Nombre del principio activo
- Nombre del medicamento
- Contenido en electrolitos por presentación comercial, especificando el tipo y la cantidad.

## Material y métodos

Se realizó una búsqueda de principios activos autorizados y comercializados en España hasta Febrero 2012 mediante la información disponible en las fichas técnicas de los medicamentos comercializados.

Las bases de datos utilizados corresponden a la información disponible alojada tanto en el MSC como en EMA. En el caso de carecer de información disponible en estas fichas de autorización y comercialización se consultó literatura científica sobre estabilidad, compatibilidad y presentaciones comerciales de medicamentos, que arroja información sobre el objeto de este estudio.

De acuerdo a la información recopilada fueron seleccionados aquellos medicamentos que cumplieran los siguientes criterios:

- Autorizados y comercializados en España hasta la fecha del estudio (Febrero 2012).
- Disponibilidad de presentación cuya vía de administración fuera parenteral.
- Información disponible de contenido de electrolitos en la ficha técnica, indicando tipo y cantidad por presentación comercial.
- Contenido en electrolitos mayor de un miliequivalente (mEq) o milimol (mmol) por presentación comercial, considerando a todos aquellos medicamentos por debajo de esta cifra esencialmente exentos del electrolito en cuestión. Aquellos medicamento en los que no se disponga de información o su contenido sea menor a la indicada, serán excluidos.

En el caso de que hubiera más de una presentación comercial, como puede suceder en el caso de la existencia de genéricos, se especificó el contenido de cada una de las presentaciones comerciales disponibles.

La revisión fue realizada por dos investigadores de forma independiente, las diferencias se resolvieron consultando de nuevo aquellas presentaciones objeto de discrepancia.

## Resultados

Tras realizar la búsqueda, se analizaron 1800 principios activos que formaban parte de medicamentos comercializados y autorizados en España hasta Febrero 2012. Todos aquellos principios activos que no formaban parte de medicamentos cuya presentación comercial no fuera paren-

teral fueron descartados, de forma que tras esta primera fase fueron descartados 1579 principios activos (87,7%).

Tras confirmar que 221 principios activos eran algún componente de un preparado comercial administrado por vía parenteral, se analizaron las fichas técnicas de los medicamentos comercializados y autorizados.

Al analizar las fichas técnicas, existieron medicamentos que no incluían ningún tipo de electrolitos en su composición o formulación, que no especificaban la cantidad de electrolitos de forma específica y clara o que los tenían en su composición pero en contenido menor a 1 mEq o 1 mmol. Es importante señalar el hecho de que existen presentaciones comerciales en los que se aduce que existe un cierto contenido en sales pero sin especificar cantidad ya que es habitual el uso de estas sales para equilibrar el pH de la presentación inyectable y así dotarla de una mayor estabilidad del preparado, habitualmente puede usarse hidróxido sódico, cloruro sódico, citrato sódico y es habitual que no se indiquen cantidades exactas utilizadas en su formulación. Estas cantidades suelen ser mínimas y apenas afectan al contenido por ello habitualmente se usa la expresión de «esencialmente exento de sodio» a aquellos viales en los que el contenido es menor de 1 mEq por presentación comercial. Por este mismo motivo, el contenido en sodio en los medicamentos objetos de estudio suele ser el más habitual, al contrario de otros como el magnesio que es inexistente o el potasio y el calcio, cuya presencia en los medicamentos objetos de estudio aparece en una proporción casi testimonial (3 principios activos-0,055% del total). De esta forma, de los principios activos que cumplían estas características fueron 169 (76,5% de los disponibles por vía parenteral).

Aquellos principios activos que tenían presentación comercial administrable por vía parenteral y que cumplían los criterios de inclusión definidos en el estudio fueron 52 (23,5%). El tipo de electrolito en la mayoría de las presentaciones comerciales correspondían en un gran porcentaje al Sodio (51 principios activos-98,07% del total). Solamente uno correspondía al calcio (1,8% del total), que es el folinato cálcico (aunque también tenía sodio en su formulación) y tres principios activos estaban formulados en medicamentos que contenían potasio, pero de los cuales sólo uno (Clorazepato dipotásico) tenía como potasio al único electrolito en su formulación, los otros dos tenían en su composición tanto como sodio como potasio (Dexrazosano y Albúmina humana).

Cuando analizamos las diferentes presentaciones comerciales debemos señalar que no todos los medicamentos en sus fichas técnicas contenían información electrolítica, de manera que en la tabla 1 sólo se indican aquellas presentaciones comerciales cuyo contenido en electrolitos cumplan los criterios de inclusión del estudio, a su vez, pueden existir una gran disparidad en el contenido de electrolitos de cada una de las presentaciones, aunque no es lo habitual, ya que suelen haber diferencias mínimas en su contenido entre unos medicamentos y otros.

**Tabla 1.** Contenido de electrolitos en medicamentos de uso parenteral (1.ª parte)

CONTENIDO DE ELECTROLITOS EN MEDICAMENTOS DE USO PARENTERAL			
PRINCIPIO ACTIVO	MARCA COMERCIAL Y PRESENTACION	CONTENIDO EN SODIO*	OTROS*
<b>ACETILCISTEINA</b>	Flumil inyectable	3,28 mmol/10 ml	
<b>ALBUMINA HUMANA</b>	Albumin 20% solución para perfusión	130-160 mmol	Potasio < 2 mmol/L
	Albumin 5% solución para perfusión	130-160 mmol	
	Albumorm 20%, 200 g/L, solución para perfusión	144-160 mmol	
	Albumorm 5%, 50 g/L, solución para perfusión	144-160 mmol	
	Flualbumin 300 g/l solución para perfusión	130-160 mmol	
	Albumina humana Behring 20%, solución para perfusión.	125 mmol	
	Albumina humana Kodrian, 200 g/L, solución para perfusión.	123,5-136,5 mmol	
	Albumina humana Kodrian, 250 g/L, solución para perfusión.	123,5-136,5 mmol	
<b>ALFA-1-ANTITRIPSINA</b>	Proflastina 1000 mg, polvo y disolvente para solución para perfusión	4,8 mmol	
	Trypsone 20 mg/ml polvo y disolvente para solución para perfusión 500 mg	4,37 mmol	
	Trypsone 20 mg/ml polvo y disolvente para solución para perfusión 1000 mg	8,74 mmol	
<b>AMPICILINA</b>	Ampicilina 500 mg vial	3,3 mmol	
<b>ANTITROMBINA III HUMANA</b>	Kyberlin P 3000 UI	1,56 mmol	
	Kyberlin P 300 UI	3,13 mmol	
<b>CEFOTAXIMA</b>	Claforan 500 mg polvo y disolvente para solución inyectable	3,05 mmol	
	Claforan 1g polvo y disolvente para solución inyectable IV	2,09 mmol	
	Claforan 1g polvo y disolvente para solución inyectable IM	2,09 mmol	
	Claforan 2g polvo y disolvente para solución inyectable IV	4,18 mmol	
<b>CEFTRIAXONA</b>	Ceftriaxona Fresenius Kabi 500 mg, Polvo y disolvente para solución inyectable intravenosa	3,8 mmol	
	Ceftriaxona Fresenius Kabi 500 mg, Polvo y disolvente para solución inyectable intramuscular	3,8 mmol	
	Ceftriaxona Fresenius Kabi 1 g, Polvo para solución inyectable intravenosa	3,6 mmol	
	Ceftriaxona Fresenius Kabi 1 g, Polvo y disolvente para solución inyectable intramuscular EFG	3,6 mmol	
	Ceftriaxona Fresenius Kabi 2 g, Polvo para solución para perfusión EFG	5,4 mmol	
<b>CEFUROXIMA</b>	Cefuroxima Reig Jafre 250 mg Polvo y disolvente para solución inyectable EFG	0,6 mmol	
	Cefuroxima Reig Jafre 750 mg Polvo y disolvente para solución inyectable EFG	1,8 mmol	
	Cefuroxima Reig Jafre 1500 mg Polvo para solución inyectable EFG	3,5 mmol	
<b>CIDOFOVIR</b>	Viactiv 75 mg/ml concentrado para solución para perfusión	2,5 mmol	
<b>CILASTATINA</b>	Impipenem/Cilastatina Kabi 250 mg/250 mg polvo para solución para perfusión EFG	0,81 mmol	
	Impipenem/Cilastatina Kabi 500 mg/500 mg polvo para solución para perfusión EFG	1,63 mmol	
	Tienam I.V. 500 mg/500 mg polvo para solución para perfusión	3,6 mmol	
<b>CIPROFLOXACINO</b>	Ciprofloxacino Normon 2 mg/ml Solución para perfusión EFG	15,62 mmol	
<b>CLADRIBINA</b>	Leustatin inyectable 1 mg/ml solución inyectable	1,5 mmol	
<b>CLOFARABINA</b>	Evolve 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión	5,15 mmol	
<b>CLORAZEPATO DIPOTASICO</b>	Transilam 20 mg polvo y disolvente para solución inyectable		Potasio: 0,43 mmol
	Transilam 50 mg polvo y disolvente para solución inyectable		Potasio: 0,88 mmol
<b>COMPLEJO COAGULANTE ANTIINHIBIDOR</b>	Felba 500 UF	2,78 mmol	
	Felba 1000 UF	2,78 mmol	
<b>DEXRAZOXANO</b>	Savene 20 mg/ml polvo para concentrado y disolvente para solución para perfusión.	disolvente: 1,70 mmol	disolvente: Potasio 2,5 mmol
<b>DOXORUBICINA (LIPOSOMAS)</b>	Myocet 50 mg polvo y promecias concentrado para dispersión liposómica para perfusión.	4,69 mmol	
<b>ECULIZUMAB</b>	Soliris 300 mg concentrado para solución para perfusión	5 mmol	
<b>EPIDRUBICINA</b>	Sendras 2 mg/ml solución inyectable o para perfusión EFG 25 ml vial	3,85 mmol	
	Sendras 2 mg/ml solución inyectable o para perfusión EFG 50 ml vial	7,70 mmol	
	Sendras 2 mg/ml solución inyectable o para perfusión EFG 100 ml vial	15,40 mmol	
	Epírubicina Teva 2 mg/ml solución para inyección ó perfusión EFG 5 ml vial	0,76 mmol	
	Epírubicina Teva 2 mg/ml solución para inyección ó perfusión EFG 10 ml vial	1,53 mmol	
	Epírubicina Teva 2 mg/ml solución para inyección ó perfusión EFG 25 ml vial	3,84 mmol	
	Epírubicina Teva 2 mg/ml solución para inyección ó perfusión EFG 75 ml vial	11,54 mmol	
	Epírubicina Teva 2 mg/ml solución para inyección ó perfusión EFG 100 ml vial	15,39 mmol	
	Epírubicina Actavis 2 mg/ml solución inyectable EFG 5 ml	0,77 mmol	
	Epírubicina Actavis 2 mg/ml solución inyectable EFG 10 ml	1,54 mmol	
	Epírubicina Actavis 2 mg/ml solución inyectable EFG 25 ml	3,85 mmol	
	Epírubicina Actavis 2 mg/ml solución inyectable EFG 50 ml	7,70 mmol	
	Epírubicina Actavis 2 mg/ml solución inyectable EFG 100 ml	15,40 mmol	
	Epírubicina Accord 2 mg/ml solución inyectable o para perfusión EFG 5 ml	0,77 mmol	
	Epírubicina Accord 2 mg/ml solución inyectable o para perfusión EFG 10 ml	1,54 mmol	
	Epírubicina Accord 2 mg/ml solución inyectable o para perfusión EFG 25 ml	3,85 mmol	
	Epírubicina Accord 2 mg/ml solución inyectable o para perfusión EFG 100 ml	15,40 mmol	
<b>EPOPROSTENOL</b>	Epoprostenol Sandoz 0,5 g polvo y disolvente para solución para perfusión EFG	0,051 mmol/vial y 1,25 mmol/disolvente	
	Epoprostenol Normon 0,5 g polvo y disolvente para solución para perfusión EFG	0,19 mmol/vial y 2,38 mmol/disolvente	
<b>ERTAPENEM</b>	Invase 1 g polvo para concentrado para solución para perfusión.	6 mg	
<b>FACTOR IX</b>	Octanine 100 UI/ml polvo y disolvente para solución inyectable 500 UI	3 mmol	
	Octanine 100 UI/ml polvo y disolvente para solución inyectable 1000 UI	6 mmol	
<b>FACTOR VIII</b>	Haemate P 600/250 UI, polvo y disolvente para solución inyectable o perfusión	0,76 mmol	
	Haemate P 1200/500 UI, polvo y disolvente para solución inyectable o perfusión	1,52 mmol	
	Haemate P 2400/1000 UI, polvo y disolvente para solución inyectable o perfusión	3,04 mmol	
	Octanate 50 UI/ml 250 UI	1 mmol	
	Octanate 50 UI/ml 500 UI	1,75 mmol	
<b>FLUCONAZOL</b>	Flucanazol B. Braun 2 mg/ml solución para perfusión EFG 50 ml	7,7 mmol	
	Flucanazol B. Braun 2 mg/ml solución para perfusión EFG 100 ml	15,4 mmol	
	Flucanazol B. Braun 2 mg/ml solución para perfusión EFG 200 ml	30,8 mmol	
<b>FOLINATO CALCICO</b>	Folinato cálcico G.E.S 350 mg polvo para solución inyectable EFG	2,4 mmol	1,4 mEq Calcio
	Folinato cálcico NORMON 350 mg polvo para solución inyectable EFG	2,7 mmol	1,4 mEq Calcio
<b>GADOXETATO, DISODIO</b>	Primovist 0,25 mmol/ml 5 ml	2,54 mmol	
	Primovist 0,25 mmol/ml 7,5 ml	5,81 mmol	
	Primovist 0,25 mmol/ml 10 ml	5,08 mmol	
<b>GALSULFASA</b>	Maglazyme 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión	0,8 mmol	
<b>GANCICLOVIR</b>	Ganciclovir 500 mg vial	2 mmol	
<b>GEMCITABINA</b>	Gemcitabina Actavis 1.000 mg concentrado para solución para perfusión	4,29 mmol	
	Gemcitabina Actavis 2.000 mg concentrado para solución para perfusión	8,58 mmol	
	Gemcitabina Hospira 2 g Polvo para solución para perfusión	3,5 mmol	
	Gemcitabina Medac 1500 mg polvo para solución para perfusión	1,15 mmol	
	Gemcitabina Stada 1000 mg concentrado para solución para perfusión	3,79 mmol	
	Gemcitabina Stada 1500 mg concentrado para solución para perfusión	5,68 mmol	
	Gemcitabina Stada 2000 mg concentrado para solución para perfusión	7,58 mmol	

**Tabla 1.** Contenido de electrolitos en medicamentos de uso parenteral (1.ª parte)

PRINCIPIO ACTIVO	MARCA COMERCIAL Y PRESENTACION	CONTENIDO EN SODIO*	OTROS*
GENTAMICINA	Gentamicina Grifols 0,8 mg/ml solución para perfusión	15,4 mmol	
	Gentamicina Grifols 1,2 mg/ml solución para perfusión	15,4 mmol	
LARONIDASÁ	Albarazyme, 100 U/ml concentrado para solución para perfusión	1,29 mmol	
LEVETIRACETAM	Keppra 100 mg/ml concentrado para solución para perfusión	2,47 mmol	
LEVOFLOXACINO	Levofloxacino IPS 5 mg/ml solución para perfusión EFG	15,4 mmol	
	Levofloxacino Combino Pharma 5 mg/ml solución para perfusión intravenosa	15,51 mmol	
	Levofloxacino G.E.S. 5 mg/ml solución para perfusión EF	15,51 mmol	
	Levofloxacino Norimon 5 mg/ml solución para perfusión intravenosa EF	15,51 mmol	
LINEZOLID	Zyvoxid 2 mg/ml solución para perfusión	4,96 mmol	
MEROPENEM	Meropenem Sandoz 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG	2 mmol	
	Meropenem Sandoz 1.000 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG	4 mmol	
	Meropenem I.V. 500 mg polvo para solución inyectable o para perfusión	2 mmol	
	Meropenem I.V. 1 g polvo para solución inyectable o para perfusión	4 mmol	
	Meropenem Kabi 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG	2,90 mmol	
	Meropenem Kabi 1 g polvo para solución inyectable y para perfusión EFG	5,82 mmol	
METOCLOPRAMIDA	Primperan 100 mg/5 ml solución inyectable	0,64 mmol	
	Primperan 10 mg/2 ml solución inyectable	0,30 mmol	
MITOXANTRONA	Mitoxantrona Ferrer Farma 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión	0,739 mmol (5 mg); 1,478 mmol (en 10 ml)	
	Noventrone 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión	1,37 mmol	
MOROCTOCOG ALFA	ReFacto AF 250 UI, polvo y disolvente para solución inyectable	1,73 mmol	
NATALIZUMAB	Tysabri 300 mg concentrado para solución para perfusión	2,3 mmol	
OFLOXACINO	Sumox 200 mg/100 ml solución para perfusión intravenosa	15,65 mmol	
PACLITAXEL	Abraxane 5 mg/ml polvo para suspensión para perfusión	18,47 mmol	
PANITUMUMAB	Vectibix 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión 5 ml	0,75 mmol	
	Vectibix 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión 10 ml	1,5 mmol	
	Vectibix 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión 20 ml	3 mmol	
PIPERACILINA	Tazocel 2 g/0,25 g polvo para solución para perfusión	5,58 mmol	
	Tazocel 4 g/0,5 g polvo para solución para perfusión	11,16 mmol	
	Piperacilina/Tazobactam Sandoz 2 g/0,25 g polvo para solución inyectable o para perfusión EFG	4,72 mmol	
	Piperacilina/Tazobactam Sandoz 4 g/0,5 g polvo para solución inyectable o para perfusión EFG	9,44 mmol	
	Piperacilina/Tazobactam Kabi 2 g/0,25 g polvo para solución inyectable o para perfusión EFG	4,72 mmol	
	Piperacilina/Tazobactam Kabi 4 g/0,5 g polvo para solución inyectable o para perfusión EFG	9,44 mmol	
	Prothromplex 600 UI/20 ml, polvo y disolvente para solución inyectable	6,96 mmol	
PROTROMBINA	Ranitidina Grifols 10 mg solución para perfusión	7,75 mmol	
ROPIVACAINA	Naropin Polybag 2 mg/ml solución para perfusión 10 ml	1,48 mmol	
	Naropin Polyamp 2 mg/ml solución inyectable 100 ml	14,8 mmol	
	Naropin Polyamp 2 mg/ml solución inyectable 200 ml	29,6 mmol	
	Naropin Polyamp 7,5 mg/ml solución inyectable 10 ml	1,3 mmol	
	Naropin Polyamp 10 mg/ml solución inyectable 10 ml	3,2 mmol	
TAZOBACTAM	ver Piperacilina		
TEICOPLANINA	Targocid 400 MG	1,04 mmol	
	Targocid 200 MG	1,04 mmol	
TERLIPRESINA	Glypressin 0,12 mg/ml solución inyectable	1,33 mmol	
TOPOTECAN	Topotecán Accord 4 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG	1 mmol	
TRIMETOPRIM	Soltrim inyectable	3,7 mmol	
VORICONAZOL	Vfandi 200 mg polvo para solución para perfusión	0,46 mmol	

\* Contenido en electrolitos por presentación comercial, salvo excepciones explícitas

Cuando observamos el contenido de electrolitos en aquellos medicamentos genéricos, podemos observar cómo existen variaciones entre diferentes presentaciones comerciales disponibles dependiendo del laboratorio fabricante, como puede observarse en la tabla 1. Esto sólo es habitual en aquellos principios activos con una gran oferta comercial y varios laboratorios fabricantes. En la tabla 1 se indica el contenido de cada una de las presentaciones a pesar de compartir el mismo principio activo.

Hablando en términos cuantitativos el contenido en sodio de los medicamentos se puede dividir en cuatro tramos, entre 1 y 5 mmoles de sodio por presentación comercial existen 72 presentaciones comerciales, entre 5 y 10 mmoles de sodio hay 17 en total, entre 10 y 20 mmoles de sodio 17 presentaciones comerciales y más de 20 mmoles de sodio, lo tienen 10 presentaciones comerciales. El potasio en ninguna de las presentaciones comerciales supera los límites de 5 mmoles por presentación comercial. De la misma forma, el contenido en calcio

en folinato cálcico es de 1,4 mEq de calcio por presentación comercial.

## Discusión

El manejo de las alteraciones electrolíticas presentes en pacientes hospitalizados requiere medir con exactitud el aporte y pérdida de fluidos y de electrolitos, así como las pérdidas renales y no renales. De acuerdo a los resultados de nuestro estudio, podemos observar que el contenido de sodio en los medicamentos es el aporte más frecuente con gran diferencia respecto al resto de cationes. En muchas ocasiones este contenido se da en cantidades mínimas pero en otras situaciones donde la pauta posológica habitual es mayor de una vez al día y con cierto contenido en sodio, los resultados analíticos pueden estar distorsionados a causa de un factor no incluido en la valoración. Es de destacar que la mayor parte de los medicamentos de nuestro estudio contenían sodio como

cación mayoritario presente en los medicamentos, y las alteraciones en la concentración sérica de sodio son las más frecuentes, por lo que se hace necesario tener en determinadas situaciones patológicas considerar los medicamentos y fluidos que forman parte del tratamiento para un adecuado cálculo de electrolitos.

A pesar de que la hiponatremia es el trastorno electrolítico más frecuente, las concentraciones séricas elevadas de sodio podrían tener consecuencias severas en la evolución del paciente. De acuerdo a Lindner<sup>23</sup> el desarrollo de hipernatremia en el grupo de pacientes críticos de su estudio se debía casi en la misma proporción por pérdida de agua (renal y extrarrenal) como ganancia de sodio, al contrario que en pacientes ambulatorios, la hipernatremia suele ser euvolémica o hipervolémica y menos casos de hipovolémica<sup>24</sup>. Esto se debe al uso de diuréticos, diuresis osmótica y disfunción renal, por lo que debe ser obligatorio en este tipo de pacientes la evaluación del balance de fluidos ya que la identificación de los factores que contribuyen al desarrollo de hipernatremia en los pacientes pueden ser corregidos. En el caso concreto de la hipernatremia, el organismo en condiciones normales la corrige mediante la estimulación de la sed y conservación de agua por el riñón mediante liberación de la ADH (hormona antidiurética). El riesgo de sufrir alteración en el mecanismo de la sed es mayor en los pacientes críticos debido a que muchos de ellos se encuentran en estado inconsciente y, por tanto, el mecanismo de estimulación de la sed no se produce y/o requieren grandes cantidades de fluidos debido a sepsis o shock hipovolémico, y la mayoría de estos fluidos suelen ser isotónicos o ligeramente hipertónicos. Algunos autores<sup>25</sup> incluso señalan que la hipernatremia es un indicador de calidad en la atención clínica que reciben los pacientes ingresados en cuidados intensivos ya que el balance de fluidos es un punto clave en el cuidado del paciente crítico, estableciendo una asociación entre la incidencia de hipernatremia e incremento de la estancia hospitalaria y mortalidad en unidades intensivas<sup>26</sup>, aunque para determinados grupos poblacionales sólo cuando es severa<sup>27</sup>.

En cuanto al periodo preoperatorio, de acuerdo a las guías de manejo de fluidos en pacientes quirúrgicos<sup>28</sup>, aquellos pacientes que requieran fluidoterapia de mantenimiento, los fluidos deberán ser pobres en sodio y con un volumen lo bastante bajo hasta que el balance de fluidos y sodio durante el periodo perioperatorio haya regresado a cero registrando con detalle los fluidos administrados. Aquellos pacientes que desarrollan hipernatremia suelen sufrir de estados febriles, diabetes mellitus no controlada, infarto, pérdidas gastrointestinales o administración de diuréticos. En estos pacientes quirúrgicos, el exceso de aporte de sal y agua puede llevar a más complicaciones que la restricción de fluidos, de forma que aquellos pacientes que reciben soporte nutricional durante el periodo perioperatorio la ganancia de peso (indicativo de retención de sal y agua) genera peores resultados<sup>29</sup>, así pacientes sometidos a

resección colorrectal con un aporte de sal y agua excesiva durante el periodo perioperatorio alargaba la estancia hospitalaria e incrementaba la morbilidad postoperatoria<sup>30</sup>. La prevalencia de hipernatremia es mayor en la población geriátrica que en otros segmentos de población, habitualmente pacientes cuando desarrollan hipernatremia durante su estancia hospitalaria es hipovolémica, existen muy pocos casos con hipernatremia hipervolémica (edema). Los pacientes que desarrollaron hipernatremia antes de la admisión en el entorno hospitalario tenían una menor mortalidad que aquellos que la desarrollaban en el hospital<sup>24</sup>, los pacientes hipernatremicos en el momento de admisión suelen ser hipovolémicos, al contrario que los hipernatremicos a lo largo de su estancia hospitalaria que eran pacientes euvolémicos o por depleción de volumen extracelular. Los síntomas clínicos de hipernatremia están relacionados con el grado de hiperosmolaridad y la rapidez de su desarrollo, siendo en un primer momento los síntomas neurológicos el primer signo de este trastorno y posteriormente rigidez muscular, convulsiones y coma, por lo que los primeros indicios de hipernatremia suelen pasar desapercibidos en aquellos pacientes intubados o inconscientes.

Con respecto al resto de electrolitos, pocos medicamentos contienen en su formulación potasio o calcio, por lo que a pesar de que en el caso del potasio es uno de los electrolitos habitualmente suplementados en la fluidoterapia y añadidos a la NPT, no influye en la mayoría de los casos el contenido en la medicación, aunque sí lo hace el tipo de mecanismo de acción del medicamento ya que podría provocar la alteración de las pérdidas renales o extrarrenales tanto del potasio como del resto de electrolitos habitualmente suplementados en la NPT.

Como conclusión podemos decir que en caso de que los pacientes requieran soporte nutricional para un correcto manejo de agua y electrolitos, la NPT debe hacerse teniendo en cuenta el aporte de electrolitos (fundamentalmente sodio) y fluidos presentes en el tratamiento durante esta etapa inicial ya que la administración de exceso de fluidos puede llevar a hiponatremia y sobrecarga de volumen; sin embargo, lo contrario podría llevar a hipernatremia y deshidratación, como alteraciones electrolíticas más habitualmente observadas. De esta forma, los trastornos electrolíticos producidos en el entorno hospitalario por la administración de medicamentos con electrolitos en su composición podrían ser prevenidos conociendo los electrolitos aportados tanto en una nutrición como en determinados medicamentos objeto de este estudio.

## Bibliografía

1. Bagshaw SM, Townsend DR, McDermid RC. Disorders of sodium and water balance in hospitalized patients. *Can J Anaesth*. 2009 Feb;56(2):151-67.
2. Palevsky PM, Bhagrath R, Greenberg A. Hyponatremia in hospitalized patients. *Ann Intern Med*. 1996;124:197-203.
3. Borra SJ, Beredo R, Kleinfeld M. Hyponatremia in the aging: causes, manifestations, and outcome. *J Natl Med Assoc*. 1995;87:220-4.

4. Holte K, Kehlet H. Fluid therapy and surgical outcomes in elective surgery: a need for reassessment in fast-track surgery. *J Am Coll Surg.* 2006;202:971-89.
5. Jay Wook Lee. Fluid and Electrolyte Disturbances in Critically Ill Patients. *Electrolyte Blood Press.* 2010 Dec;8(2):72-81.
6. Geddes CC, Houston M, Padiani L, Munday A, Woo YM. Excess interdialytic sodium intake is not always dietary. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:223-4.
7. Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1493-9.
8. Sedlacek M, Schoolwerth AC, Remillard BD. Electrolyte disturbances in the intensive care unit. *Semin Dial.* 2006 Nov-Dec; 19(6): 496-501.
9. Stewart AF. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med.* 2005;352:373-9.
10. Ma J, Folsom AR, Melnick SL, et al. Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin, and carotid arterial wall thickness: the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities Study.* *J Clin Epidemiol* 1995;48:927-40.
11. Hartnoll G, Betremieux P, Modi N. Body water content of extremely preterm infants at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* Jul 2000;83(1):F56-9.
12. Friedman A. Fluid and electrolyte therapy: a primer. *Pediatr Nephrol.* 2010 May; 25(5):843-6.
13. Murat I, Dubois MC. Perioperative fluid therapy in pediatrics. *Paediatr Anaesth.* 2008 May;18(5):363-70.
14. Jarlath McAloon. Disorders of sodium balance: Management of hyponatraemic dehydration differs in children. *BMJ* 2006;332: 854-2.
15. Snyder NA, Feigal DW, Arieff AI. Hyponatremia in elderly patients: a heterogeneous, morbid, and iatrogenic entity. *Ann Intern Med.* 1987;107:309-19.
16. Gibbs R, Macnaughton P. Electrolyte and metabolic disturbances in critically ill patients. *Anaesth Intens Care Med* 2007;8:529-33.
17. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med.* 2006;119:530-5.
18. Stelfox HT, Ahmed SB, Khandwala F, Zygun D, Shahpori R, Laupland K. The epidemiology of intensive care unit-acquired hyponatremia and hypernatremia in medical-surgical intensive care units. *Crit Care.* 2008;12:R162.
19. Ying-Shou Chen, Hua-Chang Fang, et al. Gentamicin-Induced Bartter-like Syndrome. *American Journal of Kidney Diseases.* 2009 December;54(6):1158-61.
20. Perazella MA. Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders. *Am J Med.* 2000;109:307-14.
21. Gottschlich MM. The A.S.P.E.N Nutrition Support Core Curriculum: A Case-Based Approach- The Adult Patient. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Silver Spring, Md. 2007.
22. Keith Siau, Arun Khanna. Hyponatremia secondary to soluble paracetamol use in an elderly man: a case report. *Cases Journal.* 2009;2:6707.
23. Lindner G, Kneidinger N, et al. Tonicity balance in patients with hyponatremia acquired in the intensive care unit. *Am J Kidney Dis.* 2009 Oct;54(4):674-9.
24. Liamis G, Tsimihodimos V, Doumas M, Spyrou A, Bairaktari E, Elisaf M. Clinical and laboratory characteristics of hypernatraemia in an internal medicine clinic. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:136-43.
25. Polderman KN, Schreuder WO, Strack van Schijndel RJM, et al. Hyponatremia in the intensive care unit: An indicator of quality of care? *Crit Care Med* 1999;27:1105-8.
26. Lindner G, Funk GC, Schwarz C, et al. Hyponatremia in the critically ill is an independent risk factor for mortality. *Am J Kidney Dis* 2007;50:952-7.
27. Aiyagari V, Deibert E, Diringner MN. Hyponatremia in the neurologic intensive care unit: How high is too high? *J Crit Care* 2006;21:163-72.
28. Powell-Tuck J, Gosling P, Lobo DN, et al. British consensus guidelines on intravenous fluid therapy for adult surgical patients; 2009. Evidence Based Peri-Operative Medicine (EBPOM) Web site. <http://www.ebpom.org>.
29. Gil MJ, Franch G, Guirao X, et al. Response of severely malnourished patients to preoperative parenteral nutrition: a randomized clinical trial of water and sodium restriction. *Nutrition* 1997;13:26-31.
30. Frost A, Wakefield CH, Sengupta F, Fearon KCH. Relationship between fluid administrations and outcome in colorectal surgery. *Proc Nutr Soc* 2001;60:113A.

ORIGINALES

## Efectividad y seguridad de lenalidomida en pacientes con mielofibrosis: serie de casos del programa de uso compasivo español

I. Castillo<sup>1\*</sup>, M<sup>a</sup> A. Ojea<sup>2</sup>, C. Boqué<sup>3</sup>, A. Asensio<sup>4</sup>, M<sup>a</sup> M. Hermosilla<sup>5</sup>, M. Blanes<sup>1</sup>  
en representación del grupo de estudio español del uso compasivo de Lenalidomida en Mielofibrosis<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Hospital General de Elda, Alicante. <sup>2</sup>Hospital de León, León. <sup>3</sup>Institut Català d'Oncologia, Bellvitge.

<sup>4</sup>Hospital San Jorge, Huesca. <sup>5</sup>Hospital Universitario Dr. Josep Trueta, Girona, España.

<sup>5</sup> El resto de los participantes del Grupo de estudio español del uso compasivo de Lenalidomida en Mielofibrosis se listan en el Apéndice

### Resumen

**Objetivo:** La mielofibrosis (MF) es una neoplasia mieloproliferativa crónica (NMPc) caracterizada por la proliferación clonal de la célula germinal hematopoyética multipotente, fibrosis y angiogénesis de la médula ósea, y con hematopoyesis extramedular. Lenalidomida es un agente inmunomodulador y antiangiogénico, que ha mostrado beneficio clínico en pacientes con MF en diversos ensayos clínicos de fase II. En el presente trabajo presentamos los resultados de la evaluación retrospectiva de una serie de 32 pacientes diagnosticados de MF que recibieron tratamiento con lenalidomida dentro de un programa de uso compasivo en hospitales españoles. **Método:** Estudio multicéntrico, retrospectivo de una serie de casos de MF en tratamiento compasivo con lenalidomida.

**Resultados:** Se recogió información de 32 pacientes con MF que habían sido tratados con lenalidomida en 17 hospitales españoles. La mediana de edad fue de 68 años (extremos, 50-83), el 72% eran varones. Veintiséis (81%) pacientes presentaban un riesgo intermedio-alto según la puntuación pronóstica de Dupriez. La dosis de lenalidomida programada fue en 16 pacientes de 10 mg/día durante 21 días en ciclos de 28 días; el resto de los pacientes recibió dosis inferiores u otros esquemas. Se dispuso de la evaluación de respuesta en 29 de los 32 pacientes. Dos pacientes presentaron respuesta clínico-hematológica completa y 14 presentaron respuesta parcial. Los acontecimientos adversos más frecuentemente observados fueron neutropenia (56%), trombocitopenia (50%), y anemia (40%).

**Conclusiones:** El tratamiento continuado con lenalidomida es activo en pacientes con MF fuertemente pretratados. La mielo-

### Effectiveness and safety of lenalidomide in myelofibrosis patients: a case series from the Spanish compassionate use program

#### Abstract

**Objective:** Myelofibrosis (MF) is a chronic myeloproliferative neoplasm (CMPN) characterized by clonal proliferation of the pluripotent hematopoietic germinal cell, fibrosis, and bone marrow angiogenesis, and with extra medullary hematopoiesis. Lenalidomide is an immunomodulatory and antiangiogenic agent that has shown clinical benefit in MF patients in several phase II clinical trials. In this work, we present the results of the retrospective assessment of a series of 32 patients diagnosed with MF that received treatment with lenalidomide within the Spanish program of hospital compassionate use.

**Method:** Multicenter, retrospective study of a case series of MF patients receiving compassionate treatment with lenalidomide.

**Results:** We gathered information on 32 MF patients that were treated with lenalidomide at 17 Spanish hospitals. The mean age was 68 years (range, 50-83), 72% males. Twenty-six (81%) patients had intermediate-high risk according to Dupriez's prognostic score. In 16 patients, the daily dose scheduled was 10 mg/day for 21 days in 28-day cycles; the remaining patients received lower doses or other regimens. In 29 out of 32 patients, response assessment was available. Two patients had complete clinical and hematologic response and 14 had partial response. The most common adverse events observed were neutropenia (56%), thrombocytopenia (50%), and anemia (40%).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: icastillovalero@hotmail.es (I. Castillo Valero).

supresión que provoca la lenalidomida y otras toxicidades asociadas son manejables con ajustes de dosis.

#### PALABRAS CLAVE

Mielofibrosis; Uso compasivo; Neoplasias mieloproliferativas; Lenalidomida

Farm Hosp. 2013;37(2):135-142

## Introducción

La mielofibrosis (MF) es una neoplasia mieloproliferativa crónica (NMPc) caracterizada por la proliferación clonal de la célula germinal hematopoyética multipotente y que resulta en una intensa fibrosis, osteoesclerosis y angiogénesis de la médula ósea (MO). Estos procesos parecen estar mediados por niveles elevados de citoquinas proinflamatorias, fibrogénicas y angiogénicas<sup>1</sup>. La sintomatología clínica de la MF incluye anemia progresiva, esplenomegalia y síntomas constitucionales. Hasta en el 25% de los pacientes la MF puede desarrollarse de novo (primaria), mientras que en el resto de los pacientes aparece en el transcurso de otros desórdenes mieloproliferativos crónicos más benignos, como la trombocitemia esencial (TE) o la policitemia vera (PV)<sup>2;3</sup>. Debido a que aproximadamente el 60% de los pacientes con MF presentan la mutación V617F en el gen *JAK2* en la célula germinal hematopoyética, este dato molecular se ha incorporado a los criterios diagnósticos de la MF de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>4</sup>. Otras mutaciones notificadas en pacientes con MF se encuentran en los genes *MPL* y *TET2*<sup>5</sup>.

En la MF se altera profundamente la hematopoyesis y el microambiente medular, y en el curso evolutivo puede suceder una transformación leucémica, aunque este fenómeno es infrecuente (8%-23%)<sup>1</sup>. Las causas de muerte más comunes son la aparición de hemorragias, infecciones y el desarrollo de leucemia aguda<sup>1</sup>. Se trata de la NMPc de peor pronóstico, con una mediana de supervivencia no uniforme, que se sitúa entre los 27 meses y los 11,3 años en función de la presencia de diferentes factores de riesgo<sup>6-8</sup>. Entre los factores que afectan a la supervivencia y que se han incluido en los sistemas de puntuación pronóstica se encuentran la edad, la presencia de anemia, el recuento de leucocitos, la proporción de blastos en sangre periférica y la presencia de síntomas constitucionales en el momento del diagnóstico<sup>7</sup>. Otros factores recientemente descritos que pueden afectar al pronóstico son el requerimiento transfusional, la presencia de trombocitopenia y ciertas anomalías citogenéticas<sup>9-12</sup>.

El trasplante de progenitores hematopoyéticos es la única modalidad de tratamiento que puede ser curativa, sin embargo se asocia a una considerable morbi-mortalidad y se reserva a un número limitado de pacientes jóvenes con

*Conclusions:* Continuous treatment with lenalidomide is active in MF patients pretreated heavily. Lenalidomide-induced myelosuppression and other associated toxicities are manageable with dose adjustments.

#### KEYWORDS

Myelofibrosis; Compassionate use; Neoplasms myeloproliferative; Lenalidomide

Farm Hosp. 2013;37(2):135-142

enfermedad de alto riesgo. A falta de tratamientos curativos, el objetivo terapéutico debe ser la paliación de los síntomas y la calidad de vida<sup>13</sup>. Por tanto, es necesario el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento. Este panorama podría cambiar hacia una situación más alentadora gracias a los resultados preliminares observados con el uso de fármacos que tienen como diana procesos fisiológicos que se encuentran alterados en los pacientes con MF.

Una de las opciones prometedoras son los fármacos inmunomoduladores como lenalidomida y talidomida que actúan sobre la respuesta pro-inflamatoria y los procesos de angiogénesis implicados en la patogénesis de la MF<sup>14</sup>. Talidomida y lenalidomida han demostrado ser eficaces en diferentes neoplasias malignas hematológicas como el mieloma múltiple y los síndromes mielodisplásicos<sup>15,16</sup>. Es conocido que la lenalidomida es un análogo de talidomida de mayor potencia en cuanto a las propiedades inmunomoduladoras, antiangiogénicas y antiproliferativas, y que además carece de toxicidad neurológica<sup>17</sup>. El beneficio de la administración de lenalidomida en monoterapia o en combinación con prednisona en pacientes con MF se ha demostrado en diferentes estudios de fase II<sup>18-21</sup>.

En el presente trabajo presentamos los resultados de la evaluación de una serie retrospectiva de 32 pacientes diagnosticados de MF que recibieron tratamiento con lenalidomida dentro de un programa de uso compasivo a nivel español. Los datos recogidos son potencialmente útiles para caracterizar el tipo de respuesta de la MF a la lenalidomida y comprobar su reproducibilidad fuera de ensayos clínicos, e identificar subgrupos de pacientes candidatos a recibir este inmunomodulador y planificar futuros ensayos clínicos.

## Método

### Diseño y Pacientes

Se trata de un estudio retrospectivo de una serie de casos realizado por hematólogos de 17 hospitales españoles (comarcales y terciarios) desde octubre de 2006 hasta enero de 2009. Los médicos buscaron en los registros administrativos de sus centros las peticiones para el empleo de lenalidomida como tratamiento compasivo en el período antes mencionado. Se permitió el empleo de tratamientos previos o concomitantes. Se revisaron las histo-

rias clínicas para identificar cualquier diagnóstico de MF en todos los subtipos, incluidas la forma primaria, la post-policitémica y la post-trombocitémica. Los investigadores consideraron que un paciente presentaba MF cuando se detectaba hiperplasia atípica de los megacariocitos con fibrosis en biopsia de la MO, leucoeritroblastosis y dacricitosis en el frotis de sangre periférica y la ausencia del cromosoma Philadelphia o del reordenamiento de *bcr-abl*. Se prestó especial cuidado de excluir pacientes con cualquier otro tipo posible de diagnóstico.

En total fueron identificados 32 pacientes diagnosticados de MF que habían sido tratados con lenalidomida. Todos los pacientes concedieron su consentimiento informado para la revisión y análisis de sus datos médicos. El estudio se inició tras la evaluación y aprobación del protocolo del mismo por un comité ético acreditado.

### Evaluación y definición de la respuesta

Se diseñó un formulario para sistematizar y estandarizar los datos recogidos en los diferentes centros. Se revisaron los datos clínicos, hematológicos, histológicos y citogenéticos disponibles al diagnóstico y al inicio del tratamiento con lenalidomida, así como las características del tratamiento y los acontecimientos adversos. Se registró el tamaño del bazo, la presencia de síntomas constitucionales, la cifra de Hb, la presencia de granulocitos inmaduros circulantes, el recuento de leucocitos, neutrófilos y de plaquetas, y los niveles séricos de creatinina y de lactato deshidrogenasa (LDH). Los pacientes se clasificaron según la puntuación pronóstica de Dupriez en base a las características clínicas recopiladas<sup>22</sup>. Para evaluar la toxicidad del tratamiento se empleó el sistema de graduación de la intensidad del National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events (NCI-CTC), Versión 3<sup>23</sup>.

La respuesta al tratamiento con lenalidomida se caracterizó según los criterios de la European Myelofibrosis Network (EUMNET)<sup>24</sup> que, a diferencia de los del International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT), no requiere una remisión histológica para la documentación de respuesta completa (RC) clínico-hematológica<sup>25</sup>.

### Análisis de los datos

Los análisis descriptivos se realizaron calculando la mediana y extremos para las variables continuas y frecuencias para las variables categóricas. El análisis estadístico se realizó empleando la versión 15.0 del software SPSS (SPSS Inc. Chicago, IL).

## Resultados

### Disposición de los pacientes

Se recogió información de un total de 32 pacientes con MF en los que se había iniciado tratamiento con le-

nalidomida como uso compasivo. La evaluación de la toxicidad del tratamiento se realizó en todos los pacientes, sin embargo la evaluación de la respuesta pudo realizarse en un número menor de pacientes ( $n = 29$ ). Dos de los tres pacientes cuya respuesta no pudo ser evaluada, interrumpieron precozmente el tratamiento con lenalidomida debido a toxicidad. El tercer paciente se sometió a un trasplante alogénico de médula ósea.

### Características de los pacientes al inicio del tratamiento con lenalidomida

Las características demográficas y clínicas de los 32 pacientes evaluados se presentan en la tabla 1. La mediana de edad de los pacientes estudiados fue de 68 años (extremos, 50-83), el 72% ( $n = 23$ ) eran varones. Veintitrés pacientes (72%) presentaban MF primaria y el resto la habían desarrollado a partir de una trombocitemia esencial o de una policitemia vera. La mayoría de los pacientes ( $n = 26$ , 81%) presentaban un riesgo intermedio o alto según la puntuación pronóstica de Dupriez. El estado funcional Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) fue de 0 ó 1 en 24 (75%) pacientes. Se detectó la presencia de la mutación en el gen *JAK2* en catorce de los 25 pacientes estudiados (4 pacientes eran MF secundarias), y de anomalías citogenéticas en 9 de los 22 pacientes en los que se realizó esta determinación.

Los pacientes habían recibido una mediana de 3 tratamientos previos (extremos, 0-6). Los tratamientos previos más comunes fueron transfusiones de hematíes ( $n = 26$ , 81,3%), eritropoyetina ( $n = 19$ , 59,4%) y corticoides ( $n = 18$ , 56,3%).

Respecto a la clínica relacionada con la MF, 25 (78,1%) pacientes presentaban anemia ( $Hb < 10$  g/dl), 8 (25%) leucopenia ( $< 4 \times 10^9/l$ ) y 4 (12,5%) leucocitosis ( $> 30 \times 10^9/l$ ). Nueve (28,1%) pacientes presentaban trombocitopenia (recuento de plaquetas  $< 50 \times 10^9/l$ ) y 24 (75%) pacientes presentaban esplenomegalia palpable. El 85% de pacientes referían síntomas constitucionales y sólo 3 pacientes presentaban insuficiencia renal (creatinina sérica  $> 1,2$  mg/dl).

### Tratamiento con lenalidomida

Dieciséis de los 32 pacientes (50%) empezaron el tratamiento con un esquema de 10 mg/día durante 21 días (ciclos de 28 días); 11 pacientes (34%) comenzaron con una dosis de 5 mg/día con diferentes esquemas. El resto de pacientes fueron tratados siguiendo otra dosificación de lenalidomida (tabla 2).

La mediana de duración del tratamiento con lenalidomida fue de 3 meses (extremos, 1-17). Dos pacientes discontinuaron el tratamiento con lenalidomida precozmente (dentro del primer mes de tratamiento) debido a la aparición de toxicidad (pancitopenia grave). Un total de 8 pacientes discontinuaron el tratamiento por razones de toxicidad (trombosis venosa portal, anasarca grave,

**Tabla 1.** Características clínicas y demográficas de los pacientes al inicio del tratamiento con lenalidomida

	N = 32
Género (varones/mujeres)	23/9
Mediana de edad en años (extremos)	68, 1 (50-83)
Mediana de duración de la enfermedad en meses (extremos)	30,2 (1-333)
Pacientes previamente tratados	31 (96,9)
Tratamientos previos recibidos:	
Transfusión de hematíes (%)	26 (81,3)
Eritropoyetina (%)	19 (59,4)
Corticosteroides (%)	18 (56,3)
Hidroxiurea (%)	17 (53,1)
Andrógenos (%)	13 (40,6)
Otros (%)	10 (31,3)
G-CSF (%)	7 (21,9)
Talidomida (%)	7 (21,9)
Esplenectomía (%)	3 (9,4)
Radioterapia (%)	2 (6,3)
Interferón alfa (%)	1 (3,1)
Pacientes con anemia (hemoglobina <100 g/dl) (%)	25 (78,1)
Mediana del nivel de hemoglobina (g/dl) (extremos)	8,3 (4,4-12)
Mediana de recuento de leucocitos $\times 10^9/l$ (extremos)	5,7 (0,7-110,0)
Mediana de recuento de neutrófilos $\times 10^9/l$ (extremos)	3,0 (0,01-100,0)
Nº de pacientes con leucocitosis ( $>30 \times 10^9/l$ ) (%)	4 (12,5)
Nº de pacientes con leucopenia ( $<4 \times 10^9/l$ ) (%)	8 (25)
Nº de pacientes con granulocitos inmaduros circulantes (%)	23 (71,9)
Mediana de recuento de plaquetas ( $\times 10^9/l$ ) (extremos)	111 (2-924)
Mediana del nivel de lactato deshidrogenasa sérica (U/l) (extremos)	619.5 (103-3825)
Mediana del nivel de creatinina sérica (mg/dl) (extremos)	0,9 (0,5-3)
Nº de pacientes con esplenomegalia (%)*	24 (75,0)
Nº de pacientes con síntomas constitucionales (%)	27 (84,4)

\* Tamaño de bazo > 10 cm por debajo del borde costal izquierdo.

pancitopenia y complicaciones infecciosas). Fue necesario reducir la dosis de lenalidomida en 7 (21,9%) pacientes. En un paciente fue posible reanudar la dosis inicial tras la reducción realizada.

### Tratamientos concomitantes

Diez (31%) pacientes recibieron eritropoyetina, 8 (25%) factor estimulante de colonias de granulocitos y 2 (6%) corticosteroides como tratamiento concomitante a

**Tabla 2.** Detalles del tratamiento con lenalidomida

	N = 32
Esquema del tratamiento	
Nº pacientes que empezaron dosis 10 mg/día durante 21 días, ciclos de 28 días (%)	16 (50)
Nº pacientes que empezaron otros esquemas (%):	
5 mg/día/21 días cada 28	8 (25)
diariamente dosis de 5 mg	2 (6,3)
diariamente dosis de 10 mg	1 (3,1)
5 mg 3 días por semana	1 (3,1)
10 mg/día/ 28 días cada 35	1 (3,1)
Otros	3 (9,3)
Mediana de duración del tratamiento con lenalidomida (meses)	3,0 (1-17)
Nº. de pacientes que redujeron la dosis de lenalidomida (%)	7 (21,9)

la lenalidomida. En total 26 (81%) pacientes recibieron profilaxis para enfermedad tromboembólica venosa que consistió fundamentalmente en tratamiento antiagregante con aspirina. La presencia de trombocitopenia grave o de otros factores de riesgo hemorrágico justificó la ausencia de profilaxis en el resto de pacientes. Tres pacientes desarrollaron trombosis venosa y uno de ellos inició tratamiento anticoagulante.

### Respuesta

En el grupo de pacientes en los que fue posible analizar la respuesta al tratamiento ( $n = 29$ ), 16 de ellos (55%) mostraron una respuesta clínico-hematológica. La mediana del tiempo desde el inicio del tratamiento con lenalidomida hasta la evidencia de cualquier respuesta fue de 185 días (IC 95%: 49-121). En 2 pacientes (7%) la respuesta fue completa, uno de ellos presentaba un índice pronóstico de Dupriez de riesgo intermedio, no presentaba la mutación V617F en el gen *JAK2* ni anomalías citogenéticas y no había sido tratado previamente con talidomida. La respuesta completa se evidenció tras 6 meses en tratamiento con lenalidomida. En este paciente fue necesario reducir la dosis a 10 mg administrados en días alternos debido a un episodio de neutropenia febril. El otro paciente que mostró una respuesta completa presentaba un índice pronóstico de Dupriez de bajo riesgo y había sido tratado previamente con talidomida (no disponible el estatus mutacional de *JAK2* V617F). La respuesta completa se objetivó a los 3 meses del inicio del tratamiento con lenalidomida a una dosis de 5 mg/día.

Los 14 pacientes restantes presentaron una respuesta clínico-hematológica parcial (2 mayor, 7 moderada y 5 menor). Tres de los pacientes con respuesta moderada no tenían citopenia leucoplaquetar antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida (Casos 6, 7 y 16) (tabla 3). Res-

**Tabla 3.** Evaluación de la respuesta al tratamiento con lenalidomida en los 29 pacientes con datos disponibles

Caso	MF		Dupriez	V617F	Basal					Respuesta (criterios EUMNET)			Lenalidomida Régimen inicial <sup>b</sup>	Citogenética Anomalías
	Tipo	Dx			Tal	Hb <sup>a</sup>	Leuc <sup>a</sup>	Bazo	Plaq <sup>a</sup>	Clinicohemat.	Histológica	Citogenética		
1	1	2005	Int.	No	No	92	6,9	Si	147	Menor	Grado 0		10 mg/día, 21 días cada 28	No detectadas
2	2	2007	Alto	Si	No	95	110,0	Si	829	Moderate			10 mg/día	del13(q12;q14)
3	1	2005	Alto	Si	No	82	2,9	Si	15	Menor	Grado 2		5 mg/día, 21 días cada 28	No detectadas
4 <sup>e</sup>	1	1980	Alto	No	No	87	60,0		924	Sin respuesta <sup>c</sup>			10 mg/día, 21 días cada 28	
5 <sup>e</sup>	2	2006	Int.	Si	No	105	91,9	Si	342	Sin respuesta <sup>c</sup>			5 mg/día, 21 días cada 28	No detectadas
6	2	2007	Int.	Si	No	81	4,7	Si	411	Moderada			10 mg/día, 21 días cada 28	No detectadas
7	1	2002	Int.	Si	Si	95	15,3	Si	455	Moderada	Grado 1		10 mg/día, 21 días cada 28	
8	1	1998	Int.	Si	Si	91	7,1	Si	30	Sin respuesta	Grado 1	Mayor	10 mg/día, 21 días cada 28	t(5;7)
9	2	2006	Int.	Si	Si	119	51,5	Si	582	Major	Grado 3		10 mg/día, 21 días cada 28	No detectadas
10 <sup>e</sup>	1	2007	Alto	No	No	44	2,7	No	45	Sin respuesta			5 mg/día, 21 días cada 28	No detectadas
11 <sup>e</sup>	1	2003	Int.	Si	No	92	10,0	Si	8	Sin respuesta			5 mg/día, 21 días cada 28	del(5q)
12 <sup>e</sup>	2	2002	Int.		No	68	9,0	Si	219	Sin respuesta			10 mg/día, 21 días cada 28	
13 <sup>e</sup>	1	1996	Int.		No	81	7,4	Si	369	Menor			10 mg/día, 21 días cada 28	
14	1	2006	Bajo	No	No	120	17,0	Si	100	Sin respuesta			10 mg/día, 21 días cada 28	No detectadas
15	1	2007	Int.	No	No	77	5,0	No	231	Completa			10 mg/día, 21 días cada 28	No detectadas
16	1	2003	Bajo	No	No	102	10,4	Si	111	Moderada		Mayor	5 mg/día	add(1)(p36)[11]/46XX[9]
18	1	2007	Int.	Si	No	83	5,3	Si	101	Menor			10 mg/día, 21 días cada 28	No detectadas
19 <sup>e</sup>	1	2008	Int.	Si	No	70	8,0	Si	400	Sin respuesta			5 mg/día 3 días/semanas	No detectadas
21	2	2008	Alto	No	No	72	0,8	Si	2	Moderada			5 mg/día, 21 días cada 28 <sup>d</sup>	Aberración estructural en 3
22	1	1997	Bajo		Si	119	27,6	Si	89	Completa			5 mg/día	
23	1	2007	Int.		70	6,4	Si	107		Mayor	Grado 3		10 mg/día, 21 días cada 28	
24	2	2002	Alto	No	Si	89	1,7	No	95	Moderada			5 mg/día, 21 días cada 28	46XY, add(16)(q?)
25	1	2005	Int.	Si	Si	110	3,4	Si	151	Sin respuesta <sup>c</sup>			10 mg/día, 21 días cada 28	del(20)
26	1	2003	Int.	Si	No	66	16,0	Si	38	Sin respuesta			10 mg/día, 21 días cada 28	No detectadas
27	2	2004	Int.	No	No	73	5,1	Si	202	Sin respuesta			10 mg/día, 21 días cada 28	No detectadas
28	1	2008	Alto	Si	Si	88	4,0	No	104	Moderada			5 mg/día, 21 días cada 28	
29	2	2006	Alto	No	No	68	3,1	No	147	Menor	NE		10 mg/día, 28 días cada 35	No detectadas
31	1	2008	Int.	Si	No	92	4,1	Si	270	Sin respuesta	NE		5 mg/día, 21 días cada 28	del(2), t(s;13), del(5q)
32	1	2008	Int.	No	No	97	27,4	No	55	Sin respuesta			10 mg/día, 21 días cada 28	47 XY, add(8)[19]/46XY[1]

<sup>a</sup> En sangre periférica. <sup>b</sup> Régimen estándar: 10 mg/día, 21 días cada 28. <sup>c</sup> Pacientes que se asumieron como no respondedores debido a la ausencia de datos en la historia clínica para completar una evaluación objetiva de la respuesta. <sup>d</sup> Este paciente recibió 5 mg/48 horas durante el primer ciclo de lenalidomida. <sup>e</sup> Estos pacientes murieron durante el estudio. Los campos en blanco indican la no disponibilidad de los datos para la evaluación. 1°: primario; 2°: secundario. Dx: año del diagnóstico; Hb: hemoglobina (en g/L); Int: intermedio; Leuc: leucocitos totales (x 10<sup>9</sup>/L); NE: no evaluable; Plaq: plaquetas (x 10<sup>9</sup>/L); Bazo: presencia de esplenomegalia; Tal: tratamiento previo con talidomida.

pecto a la esplenomegalia, dos pacientes que alcanzaron una respuesta mayor (Caso 9) y una respuesta completa (Caso 22), normalizaron el tamaño del bazo, el recuento de leucocitos y de plaquetas y también desaparecieron los síntomas constitucionales.

Tres pacientes con riesgo intermedio y/o alto riesgo mostraron una respuesta clínico-hematológica menor al observarse mejoría de la trombocitopenia, a destacar que uno de ellos con trombocitopenia de carácter grave mostró beneficio clínico al reducirse notablemente el riesgo de sangrado (Caso 3). También es importante resaltar que 5 de los 13 pacientes que no respondieron (38%) presentaban trombocitopenia de carácter moderado con un recuento  $< 60 \times 10^9/l$  plaquetas antes de iniciar el tratamiento. Tres pacientes tratados previamente con talidomida, presentaron respuesta clínico-hematológica al tratamiento con lenalidomida (Casos 7, 24 y 28).

En seis pacientes se dispuso de información sobre la evaluación de la respuesta histológica. Como se observa en la tabla 3, dos pacientes con criterios de respuesta clínico-hematológica mayor continuaban presentando fibrosis de grado 3. En un paciente no se detectó fibrosis medular en la reevaluación (grado 0) y los 3 restantes pacientes mantuvieron el mismo grado de fibrosis inicial, a pesar de presentar diferentes respuestas clínico-hematológicas al tratamiento.

Nueve (41%) pacientes presentaban anomalías citogenéticas variadas, en un porcentaje similar entre los pacientes respondedores y los no respondedores (tabla 3). En ningún paciente respondedor se detectó la anomalía citogenética del(5q).

### Acontecimientos adversos

El acontecimiento adverso más frecuente durante el tratamiento con lenalidomida fue neutropenia (56%), que fue de grado 3-4 ( $< 1 \times 10^9/l$ ) en 10 (31%) pacientes. En la mayoría de los casos la neutropenia apareció en el transcurso del segundo ciclo de tratamiento (en 10 de los 18 casos [55,6%]). Se documentó neutropenia febril en 4 pacientes, de aparición más frecuente durante el primer ciclo de tratamiento. El 50% de los pacientes presentaron trombocitopenia, generalmente durante el segundo ciclo; en siete de ellos fue de grado 3-4 ( $< 50 \times 10^9/l$ ). Trece (41%) pacientes presentaron anemia como efecto tóxico del tratamiento (desarrollaron anemia o la anemia previa pasó a ser de mayor grado) y en 10 de ellos (31%) la anemia fue de grado 3-4 con necesidad de soporte transfusional. Otros acontecimientos adversos registrados en las historias clínicas estudiadas se detallan en la tabla 4.

### Discusión

Los resultados de este estudio retrospectivo evidencian el beneficio clínico potencial que puede aportar el tratamiento con lenalidomida en pacientes diagnosticados de

**Tabla 4.** Acontecimientos adversos durante el tratamiento con lenalidomida (N = 32)

	N.º de pacientes (%)				
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado
Neutropenia	4 (12,5)	4 (12,5)	3 (9,4)	7 (21,9)	18 (56,3)
Neutropenia febril	NA	NA	NA	NA	4 (12,5)
Trombocitopenia	4 (12,5)	5 (15,6)	2 (6,3)	5 (15,6)	16 (50,0)
Anemia	0	3 (9,4)	4 (12,5)	6 (18,8)	13 (40,6)
Astenia	2 (6,3)	3 (9,4)	3 (9,4)	3 (9,4)	11 (34,4)
Dolor					
musculoesquelético	4 (12,5)	2 (6,3)	4 (12,5)	1 (3,1)	11 (34,4)
Exantema	2 (6,3)	2 (6,3)	1 (3,1)	0	5 (15,6)
Prurito	0	3 (9,4)	0	1 (3,1)	4 (12,5)
Enfermedad					
tromboembólica	0	2 (6,3)	1 (3,1)	0	3 (9,4)
Disnea/hipoxemia	0	1 (3,1)	1 (3,1)	1 (3,1)	3 (9,4)
Otros <sup>a</sup>	0	2 (6,3)	0	0	2 (6,3)

<sup>a</sup> Un caso de diarrea y un caso de anasarca. NA: No disponible.

MF de larga evolución y altamente pretratados. A pesar de que la definición de respuesta clínico-hematológica implica la normalización y estabilización de las cifras de Hb y ello sucedió únicamente en dos pacientes, la cifra de Hb mejoró en al menos 7 pacientes (Casos: 3, 6, 13, 15, 18, 21, 23, 29), lo cual es un resultado no desdeñable. Este hallazgo no discrepa con los resultados sobre la normalización de la cifra de Hb tras el tratamiento con lenalidomida observada en ensayos clínicos de fase II en pacientes con MF y concuerda, a su vez, con los resultados sobre la capacidad de la talidomida para mejorar la anemia de forma prolongada en este tipo de pacientes<sup>18</sup>. Los resultados de un estudio han indicado el posible papel modulador de lenalidomida al promover la supervivencia de los progenitores eritropoyéticos y la expresión de la hemoglobina fetal<sup>26</sup>. El beneficio paliativo de la lenalidomida sobre la anemia tiene interés especialmente, en pacientes refractarios o en aquéllos que experimentan una toxicidad significativa a terapias alternativas como andrógenos o eritropoyetina<sup>27</sup>.

La respuesta a lenalidomida en los pacientes que habían recibido tratamiento previo con talidomida observada en tres pacientes, está en la misma línea de los resultados obtenidos por Holle et al. en cuanto a la probabilidad de rescatar pacientes mediante el re-tratamiento con agentes inmunomoduladores<sup>28</sup>. A su vez también es destacable la mejoría del estado clínico y la disminución del riesgo infeccioso en los pacientes con respuestas moderadas determinadas por la recuperación del recuento de neutrófilos.

Los criterios EUMNET estándar son menos estrictos que los del IWG-MRT y no requieren la presencia de remisión histológica<sup>24,25</sup>. Desafortunadamente no ha sido posible objetivar una correlación entre respuesta clínica y respuesta histológica, según otros estudios publicados.

De forma paradójica 4 pacientes con respuesta clínico-hematológica (respuesta menor o moderada) no mostraron reducción de la fibrosis medular (Casos 3, 7, 9 y 23). Esta discrepancia puede deberse a la dificultad de evaluar fibrosis medular por manos no expertas y por la disponibilidad limitada de estudios histológicos en nuestra serie de pacientes.

Otro aspecto a tener en cuenta es el tiempo requerido para alcanzar cualquier tipo de respuesta tras el inicio del tratamiento con lenalidomida. En nuestra serie de casos esta mediana de tiempo fue de 185 días, aunque la respuesta más precoz fue a los 45 días. En el estudio realizado por Quintás-Cardama y cols., la mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 12 semanas, menor que en nuestro estudio y que podría explicarse por su naturaleza prospectiva y por la combinación de lenalidomida con esteroides<sup>20</sup>. Lo expuesto anteriormente apoya la idea de que, tal y como se ha evidenciado para talidomida, es necesario un tratamiento continuado con lenalidomida para inducir respuestas en la MF<sup>18,20,29</sup>. Es por tanto razonable proponer que, en ausencia de toxicidades limitantes de dosis, se mantenga por más tiempo el tratamiento con lenalidomida en pacientes con MF que no muestren respuesta en un corto espacio de tiempo tras el inicio del tratamiento con este inmunomodulador.

Ninguno de los pacientes respondedores de nuestro estudio presentaba la anomalía citogenética del(5q), lo que sugiere que lenalidomida es activa en pacientes con MF, aún en ausencia de esta delección, hecho que también se ha observado en estudios previos en pacientes con síndromes mielodisplásicos tratados con lenalidomida<sup>18,30</sup>.

Los datos de seguridad recopilados en este estudio son concordantes con las observaciones previas realizadas en pacientes con MF tratados con lenalidomida<sup>18,20</sup>. Los acontecimientos adversos más comunes fueron neutropenia, trombocitopenia y anemia. La profilaxis anti-trombótica con antiagregación en 26 pacientes resultó bastante eficaz, aunque 3 pacientes desarrollaron trombosis venosas durante el tratamiento con lenalidomida y en uno de ellos se inició tratamiento anticoagulante (toxicidad grado 3). Aunque las trombosis arteriales o venosas en la MF son menos frecuentes (alrededor de un 10%) que en la TE y PV, existen situaciones en las que se aconseja la tromboprofilaxis. Sin embargo, el mejor tratamiento para la profilaxis antitrombótica en pacientes tratados con lenalidomida no se ha evaluado en estudios aleatorizados.

Es necesario resaltar las limitaciones del presente estudio debidas, especialmente, a su diseño retrospectivo. Los datos retrospectivos están a menudo incompletos y hacen compleja la evaluación completa del curso clínico de los pacientes o de los efectos de los tratamientos administrados. No obstante puesto que la MF es una enfermedad rara, con escasas opciones terapéuticas, nos parece que cualquier dato de nuevas terapias registrado de forma sistemática puede ser de interés para la práctica clínica.

La trombocitopenia basal suele estar asociada con una falta de respuesta a lenalidomida en investigaciones previas<sup>20</sup> y en nuestra serie, 5 pacientes no respondedores presentaban trombopenia moderada. Sin embargo no encontramos diferencias relevantes entre la respuesta obtenida y el perfil basal de los pacientes en términos de citopenias o presencia de granulocitos inmaduros en sangre periférica, grado de MF, riesgo pronóstico o el tiempo desde el diagnóstico. En la puntuación pronóstica IPSS-MRT desarrollada por el IWG-MRT el factor con mayor impacto en la supervivencia es la presencia de niveles de Hb < 10 g/dl, seguido de la presencia de síntomas constitucionales, del recuento leucocitario > 25 × 10<sup>9</sup>/l, y de la presencia de blastos circulantes ≥ 1%<sup>7</sup>. Se ha comprobado que la adquisición de estos factores en el transcurso de la enfermedad implica mal pronóstico, lo cual resulta en un IPSS dinámico (DIPSS) en el curso evolutivo de la enfermedad<sup>8</sup>. Recientemente se ha publicado un nuevo modelo pronóstico (DIPSS-plus) que incorpora adicionalmente la información del cariotipo, recuento de plaquetas y estado transfusional<sup>12</sup>. Nuestro estudio se diseñó previamente a la descripción de estos factores por lo que no han podido ser evaluados. Un examen más detallado podría haber revelado algunas características que nos hubieran ayudado a la identificación de aquellos pacientes con mayor susceptibilidad a responder al tratamiento con la lenalidomida.

Finalmente, debido también al carácter retrospectivo del estudio, no ha sido posible evaluar aspectos más concretos diferenciados de la respuesta como son la dependencia transfusional, esplenomegalia, grado de fibrosis de la médula ósea o de la carga alélica de la mutación *JAK2 V617F* individualmente y el efecto de la combinación del tratamiento con corticoides.

En conclusión, nuestros datos son similares a los datos de las experiencias previas prospectivas de los ensayos clínicos de fase II. El tratamiento continuado con lenalidomida es activo en pacientes con MF, como también ha mostrado su eficacia en otras patologías hematológicas. Lenalidomida es especialmente efectiva al mejorar la anemia en algunos pacientes. La mielosupresión que provoca la lenalidomida y otras toxicidades asociadas suelen ser generalmente manejables. A diferencia de los síndromes mielodisplásicos, los pacientes con MF portadores de la delección (5q) no parecen ser particularmente sensibles. Además de los datos de la literatura y de nuestra propia y limitada experiencia, sugerimos que en pacientes con MF y citopenias vale la pena considerar el tratamiento con lenalidomida.

## Agradecimientos

Los autores quieren agradecer a J. Villoria, M. Muñoz-Tudurí (TFS Develop) y K. Shashok por proporcionar servicios de redacción médica en representación de los autores.

## 5 Apéndice

Busto J<sup>1</sup>, Carrasco V<sup>2</sup>, Cuesta I<sup>3</sup>, Echeveste A<sup>4</sup>, Fernández Miñano C<sup>5</sup>, García-Sánchez P<sup>6</sup>, Ibáñez A<sup>7</sup>, Lemes A<sup>8</sup>, Saavedra S<sup>9</sup>, Somolinos N<sup>10</sup>, Monteagudo MD<sup>11</sup>, Ulibarrena C<sup>12</sup>, Borrego D<sup>13</sup>, Gil J<sup>14</sup>, Hernández Mohedo F<sup>15</sup>, Ramírez A<sup>16</sup> son también miembros del grupo de estudio español del uso compasivo de Lenalidomida en Mielofibrosis.

<sup>1</sup> Hospital Virgen de la Luz Cuenca, Cuenca, <sup>2</sup> Hospital Royo de Vilanova, Vilanova, <sup>3</sup> Hospital Obispo Polanco, Teruel, <sup>4</sup> Hospital de Donosti, Bilbao, <sup>5</sup> Hospital Vega Baja, Orihuela, <sup>6</sup> Hospital de Torrevieja, Torrevieja, <sup>7</sup> Hospital Complejo Universitario de Albacete, Albacete <sup>8</sup> Hospital Dr. Negrín, Gran Canaria, <sup>9</sup> Hospital Universitario de la Fe, Valencia, <sup>10</sup> Hospital de Getafe, Getafe, <sup>11</sup> Hospital de Móstoles, Móstoles, <sup>12</sup> Complejo Hospitalario Ourense, Ourense <sup>13</sup> Hospital General de Elda, Alicante, <sup>14</sup> Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, <sup>15</sup> Hospital Santa Ana, Motril, <sup>16</sup> Hospital Central de Asturias, Oviedo.

## Bibliografía

- Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Journal of Clin Oncol.* 2005;23:8520-30.
- Cervantes F, Álvarez-Larran A, Talarn C, Gómez M, Montserrat E. Myelofibrosis with myeloid metaplasia following essential thrombocythaemia: actuarial probability, presenting characteristics and evolution in a series of 195 patients. *Br J Haematol.* 2002;118:786-90.
- Passamonti F, Malabarba L, Orlandi E, Barate C, Canevari A, Brusamolino E, et al. Polycythemia vera in young patients: a study on the long-term risk of thrombosis, myelofibrosis and leukemia. *Haematologica.* 2003;88:13-8.
- Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood.* 2007;110:1092-7.
- Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. *Leukemia.* 2010;24:1128-38.
- Rozman C, Giral M, Feliu E, Rubio D, Cortes MT. Life expectancy of patients with chronic nonleukemic myeloproliferative disorders. *Cancer.* 1991;67:2658-63.
- Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood.* 2009;113:2895-901.
- Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Cazzola M, et al. Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) predicts progression to acute myeloid leukemia in primary myelofibrosis. *Blood.* 2010;116:2857-8.
- Tefferi A, Siragusa S, Hussein K, Schwager SM, Hanson CA, Pardanani A, et al. Transfusion-dependency at presentation and its acquisition in the first year of diagnosis are both equally detrimental for survival in primary myelofibrosis-prognostic relevance is independent of IPSS or karyotype. *Am J Hematol.* 2010;85:14-7.
- Patnaik MM, Caramazza D, Gangat N, Hanson CA, Pardanani A, Tefferi A. Age and platelet count are IPSS-independent prognostic factors in young patients with primary myelofibrosis and complement IPSS in predicting very long or very short survival. *Eur J Haematol.* 2010;84:105-8.
- Caramazza D, Begna KH, Gangat N, Vaidya R, Siragusa S, Van Dyke DL, et al. Refined cytogenetic-risk categorization for overall and leukemia-free survival in primary myelofibrosis: a single center study of 433 patients. *Leukemia.* 2011;25:82-8.
- Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol.* 2011;29:392-7.
- Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol.* 2011;29:761-70.
- Mesa RA, Hanson CA, Rajkumar SV, Schroeder G, Tefferi A. Evaluation and clinical correlations of bone marrow angiogenesis in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood.* 2000;96:3374-80.
- Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med.* 2007;357:2133-42.
- List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med.* 2006;355:1456-65.
- Dredge K, Dalgleish AG, Marriott JB. Thalidomide analogs as emerging anti-cancer drugs. *Anticancer Drugs.* 2003;14:331-5.
- Tefferi A, Cortes J, Verstovsek S, Mesa RA, Thomas D, Lasho TL, et al. Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood.* 2006;108:1158-64.
- Jabbour E, Thomas D, Kantarjian H, Zhou L, Pierce S, Cortes J, et al. Comparison of thalidomide and lenalidomide as therapy for myelofibrosis. *Blood.* 2011;118:899-902.
- Quintas-Cardama A, Kantarjian HM, Manshour T, Thomas D, Cortes J, Ravandi F, et al. Lenalidomide plus prednisone results in durable clinical, histopathologic, and molecular responses in patients with myelofibrosis. *J Clin Oncol.* 2009;27:4760-6.
- Mesa RA, Yao X, Cripe LD, Li CY, Litzow M, Paight E, et al. Lenalidomide and prednisone for myelofibrosis: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) phase 2 trial E4903. *Blood.* 2010;116:4436-8.
- Dupriez B, Morel P, Demory JL, Lai JL, Simon M, Plantier I, et al. Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system. *Blood.* 1996;88:1013-8.
- Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol.* 2003;13:176-81.
- Barosi G, Bordessoule D, Briere J, Cervantes F, Demory JL, Dupriez B, et al. Response criteria for myelofibrosis with myeloid metaplasia: results of an initiative of the European Myelofibrosis Network (EUMNET). *Blood.* 2005;106:2849-53.
- Tefferi A, Barosi G, Mesa RA, Cervantes F, Deeg HJ, Reilly JT, et al. International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia, for the IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). *Blood.* 2006;108:1497-503.
- Moutouh-de Parseval LA, Verhelle D, Glezer E, Jensen-Pergakes K, Ferguson GD, Corral LG, et al. Pomalidomide and lenalidomide regulate erythropoiesis and fetal hemoglobin production in human CD34+ cells. *J Clin Invest.* 2008;118:248-58.
- Barosi G. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: diagnostic definition and prognostic classification for clinical studies and treatment guidelines. *J Clin Oncol.* 1999;17:2954-70.
- Holle N, de WT, Mandigers C, Schaap N, Raymakers R. Thalidomide and lenalidomide in primary myelofibrosis. *Neth J Med* 2010 August;68:293-8.
- Barosi G, Elliott M, Canepa L, Ballerini F, Piccaluga PP, Visani G, et al. Thalidomide in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a pooled-analysis of individual patient data from five studies. *Leuk Lymphoma.* 2002;43:2301-7.
- List A, Kurtin S, Roe DJ, Buresh A, Mahadevan D, Fuchs D, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med.* 2005;352:549-57.

ORIGINALES

## Medida de la mejora continua en la seguridad del paciente oncológico

M<sup>a</sup> Á. López-Montenegro Soria<sup>1\*</sup>, A. Albert Marí<sup>2</sup>,  
N. V. Jiménez Torres<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia Hospital, Universitario Dr. Peset, <sup>2</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Arnau de Vilanova, España.  
<sup>3</sup>Universidad de Valencia, España.

### Resumen

**Objetivo:** Analizar la mejora continua en la seguridad del paciente oncológico, a través de la evolución de los indicadores de calidad establecidos tras la implantación de un sistema de gestión de la calidad (SGC) según norma ISO 9001:2008, en una unidad de oncología farmacéutica (UOF).

**Método:** Estudio observacional prospectivo realizado entre Enero 2008 y Diciembre de 2011. La certificación ISO 9001-2008 de la UOF incluyó los procesos de prescripción electrónica, validación, preparación, dispensación y administración del tratamiento antineoplásico. Se establecieron los *indicadores de calidad*: errores de medicación (EM) de preparación y dispensación que no alcanzan al paciente, y EM que alcanzan al paciente. Los indicadores se calcularon con una periodicidad trimestral a partir del aplicativo informático Farmis-Oncofarm<sup>®</sup>, se definió el estándar de cumplimiento en  $\leq 1$  EM por mil y el seguimiento se realizó mediante gráficos de control. Se definieron dos periodos «postimplantación» (2008-2011) y «preimplantación» (2007) y se aplicó la prueba estadística U de Mann Whitney para comparar la mediana del indicador en ambos periodos. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas entre los periodos cuando  $p \leq 0,05$ .

**Resultados:** Se realizaron 140.440 preparaciones en la UOF, para 4.770 pacientes, correspondientes a 52.906 pacientes-día. El cumplimiento del estándar durante la primera anualidad permitió su reducción a  $\leq 0,5$  EM por mil en los tres indicadores. En los EM de preparación se identificó un valor anómalo que implicó analizar sus causas y proponer propuestas de mejora. En el periodo postimplantación se redujeron los EM respecto al periodo preimplantación ( $p > 0,05$ ).

**Conclusiones:** El seguimiento de los indicadores de calidad permite medir y evaluar la seguridad farmacoterapéutica en el pa-

### Measurement of continuous improvement in the safety of oncologic patients

#### Abstract

**Objective:** To analyze continuous improvement in the safety of oncologic patients through the change of quality indicators established with the implementation of a quality management system (QMS) according to the ISO 9001-2008 regulation at an oncologic pharmacy unit (OPU).

**Method:** Prospective and observational study carried out between January of 2008 and December of 2011. The ISO 9001-2008 certification of the OPU included the proceedings of electronic prescription, validation, preparation, delivery, and administration of the antineoplastic therapy. The following quality indicators were established: medication errors (ME), preparation and delivery errors not reaching the patient, and ME reaching the patient. The indicators were calculated quarterly through the Farmis-Oncofarm<sup>®</sup> software; the adherence standard was defined at  $\leq 1$  ME per one thousand and the follow-up was done through control graphs. One «post-implementation» period (2008-2011) and one «pre-implementation» period (2007) were established and the U Mann Whitney test was used to compare the median of the indicator for both periods. The differences between the two periods were considered to be statistically significant when the p value was  $p \leq 0.05$ .

**Results:** 140,440 preparations were made at the OPU, for 4,770 patients, corresponding to 52,906 patients-day. The adherence to the standard during the first one-year period allowed reducing the three indicators to  $\leq 0,5$  ME per one thousand. For preparation ME an abnormal value was identified; the causes were analyzed and improvement measures were proposed. In the post-implementation period, ME were reduced during the post-implementation period as compared to the pre-implementation period ( $p < 0.05$ ).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lopez-montenegro\_ang@gva.es (M<sup>a</sup> Á. López-Montenegro Soria).

ciente oncológico. Tras la implantación del SGC en la UOF se han reducido los EM generados.

#### PALABRAS CLAVE

Seguridad del paciente; Indicadores de calidad; Errores de medicación; Estándares de calidad; Oncología

Farm Hosp. 2013;37(2):143-

## Introducción

En el sistema sanitario actual la preocupación por la calidad es un tema prioritario<sup>1</sup>. La necesidad de aplicar en una organización sanitaria la gestión de calidad se refleja en la *Ley 16/2003 de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud*<sup>2</sup>, así surge el Plan de Calidad del Sistema Nacional de Salud, entre cuyas estrategias se encuentra fomentar la evaluación externa y periódica de la calidad y la seguridad de los centros y servicios sanitarios mediante auditorias, con la finalidad de alcanzar la excelencia clínica, mejorando la seguridad y la atención que reciben los pacientes<sup>3</sup>.

La implantación de *Sistemas de Gestión de la Calidad* (SGC) con el objetivo de mejorar la calidad del proceso farmacoterapéutico, se ha propuesto como objetivo común de diferentes instituciones y sociedades científicas y profesionales, con el fin de conseguir que los farmacéuticos continúen avanzando en su contribución al uso de los medicamentos más adecuado y seguro<sup>4,5</sup>. Así, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, establece entre sus objetivos para el año 2020 «conseguir que el 50% los servicios de farmacia dispongan de un sistema de gestión de la calidad, certificado o acreditado por una compañía externa debidamente acreditada»<sup>6</sup>.

Existen diferentes modelos propuestos para la gestión de la calidad en el ámbito sanitario, que han ganado reconocimiento y aceptación internacional, entre ellos destacan: el modelo propio de acreditación de la comunidad valenciana<sup>7</sup>, el modelo de la Fundación Europea para la Gestión de la Calidad (European Foundation for Quality Management- EFQM)<sup>8</sup>, el modelo de la Joint Commission<sup>9</sup> y las Normas de la International Standardization Organization (ISO)<sup>10</sup>.

La *certificación por la norma ISO 9001:2008*, (o su versión anterior 9001:2000) se ha implantado en numerosos hospitales<sup>11</sup>, servicios clínicos<sup>12</sup> y unidades funcionales<sup>13,14</sup>.

La norma ISO 9001:2008 especifica los requisitos generales necesarios para la implantación de un sistema de gestión de la calidad eficaz y capaz de dar cumplimiento a las necesidades del cliente. Entre los principios básicos de este SGC destaca: estar orientado a obtener la *satisfacción del cliente*, en este contexto los clientes son los pacientes u otros profesionales sanitarios, el *enfoque basado en procesos*, convierte entradas en salidas aplicando procedimientos, en nuestro ámbito del proceso farmacoterapéu-

*Conclusions:* The follow-up of the quality indicators allows measuring and assessing the pharmaco-therapy safety in the oncologic patient. After the implementation of the QMS at the OPU, the number of ME has been reduced.

#### KEYWORDS

Patient's safety; Quality indicator; Medication error; Quality standards; Oncology

Farm Hosp. 2013;37(2):143-

tico una entrada puede ser la prescripción médica recibida en el Servicio de Farmacia y la salida el tratamiento preparado y/o dispensado, fomenta la *participación y el compromiso del personal* en la realización de sus funciones a partir de la descripción detallada de los puestos de trabajo y de las sesiones formativas y la *mejora continua* que implica la medición y análisis de *Indicadores de Calidad* que son herramientas objetivas y cuantificables, establecidas por la propia organización que permiten medir el correcto desempeño de los procesos a lo largo del tiempo.

La *seguridad* es una de las múltiples dimensiones de la calidad, diversos estudios cuantifican la incidencia de los acontecimientos adversos relacionados con la asistencia sanitaria, un porcentaje importante con origen en errores de medicación (EM)<sup>15,16</sup>. En el ámbito de la farmacoterapia, la seguridad del paciente requiere establecer un sistema de gestión de la calidad con el objetivo de prevenir la aparición de errores de medicación que pueden producirse en cualquier fase del proceso farmacoterapéutico, en concreto, en el paciente oncológico a causa del estrecho índice terapéutico de los fármacos antineoplásicos y de factores relacionados con el paciente, la prevención de errores de medicación se considera un aspecto fundamental ya que las consecuencias derivadas se clasifican como graves, pudiendo repercutir en los resultados en salud, seguridad y efectividad, del tratamiento que recibe el paciente<sup>17</sup>.

El *objetivo* del presente trabajo es analizar la mejora continua en la seguridad del paciente oncológico, a través de la evolución de los indicadores de calidad establecidos tras la implantación de un sistema de gestión de la calidad según norma ISO 9001:2008, en la unidad de oncología farmacéutica.

## Método

Estudio observacional prospectivo realizado durante un periodo de 4 años (desde Enero 2008 a Diciembre de 2011), en una Unidad de Oncología Farmacéutica (UOF) con una carga de trabajo anual media de 35.110 preparaciones (antineoplásicos y soporte) y 13.226 pacientes-día.

Para la implantación del SGC, el *equipo de trabajo* incluyó un asesor externo de Calidad (empresa de consultoría experta en norma ISO 9001:2008), un coordinador de Calidad (experto en calidad del Servicio de Farmacia/UOF), un representante de la Dirección (persona capaz de to-

mar decisiones y establecer los objetivos de la dirección, en nuestro caso el farmacéutico responsable de la UOF, el Jefe de Servicio y Técnicos de apoyo. La duración del proceso de implantación fue de 6-8 meses, con una dedicación aproximada de 1 día de trabajo conjunto a la semana (año 2007).

El primer paso en la implantación implicó el análisis de todos los procesos llevados a cabo en la unidad de oncología farmacéutica, tras identificar los *procesos clave*, *procesos estratégicos* y *procesos de apoyo* subsidiarios a la certificación, se definió el mapa de procesos que se presenta en la figura 1. El flujo de procesos en oncología se produce en un entorno informatizado, a partir del aplicativo informático Farmis-Oncofarm®.

Durante la implantación se elaboró el manual de calidad y se *actualizaron* todos los procesos, procedimientos e instrucciones técnicas de forma cooperativa con los profesionales implicados. Además se realizaron *sesiones formativas* al personal de la UOF con el fin de mejorar el desempeño de sus funciones y difundir la cultura sobre calidad en el equipo.

La UOF se certificó en enero de 2008 en un Sistema de Gestión de la Calidad (SGC) basado en la norma ISO 9001:2008 para el alcance «Gestión de la farmacoterapia Oncológica soportada en sistemas de la información» en los procesos de validación farmacéutica de la prescripción, preparación y dispensación, mediante auditoria externa realizada por APPLUS® entidad acreditada por la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC). En marzo del 2009 se realizó la primera auditoría externa de seguimiento en la norma ISO 9001:2008, ampliando el alcance a la fase de prescripción y en febrero de 2011 (tres años

post-certificación) se superó la primera auditoria externa de renovación de certificación incluyendo la fase de administración, por lo que actualmente, el alcance abarca toda la cadena terapéutica del paciente oncológico. Todas las auditorias externas de seguimiento anual se superaron con escasas no conformidades menores.

El seguimiento del SGC implicó establecer *objetivos e indicadores de calidad*, y el registro y análisis de incidencias y no conformidades que pudieran afectar al sistema. Las no conformidades con capacidad de dañar al paciente, originadas en un error de medicación (EM) o problema relacionado con la medicación (PRM), así como las acciones correctivas o preventivas realizadas, se documentaron siguiendo la metodología laser® en una Hoja Individualizada de Monitorización Farmacoterapéutica y posteriormente en el aplicativo informático Farmis-Oncofarm®<sup>18</sup>.

Para medir y analizar la mejora continua en la seguridad del paciente oncológico, se establecieron 3 indicadores asociados a los procesos clave de preparación, dispensación y calidad farmacoterapéutica: «Identificación de EM de preparación que no alcanzan al paciente», «Identificación de EM de dispensación que no alcanzan al paciente» e «Identificación de EM que alcanzan al paciente, en los procesos de validación farmacéutica, preparación y dispensación». La identificación de los EM de preparación se realizó mediante validación farmacéutica de la preparación, que consiste en una doble validación, por una parte cualitativa tras analizar visualmente cada preparación y comprobar si existe concordancia entre las mezclas preparadas y la hoja de preparación, y por otra parte semicuantitativa en la que se comprueba la dosis de principio activo a partir de los viales utilizados. La identificación de los EM de dispensa-

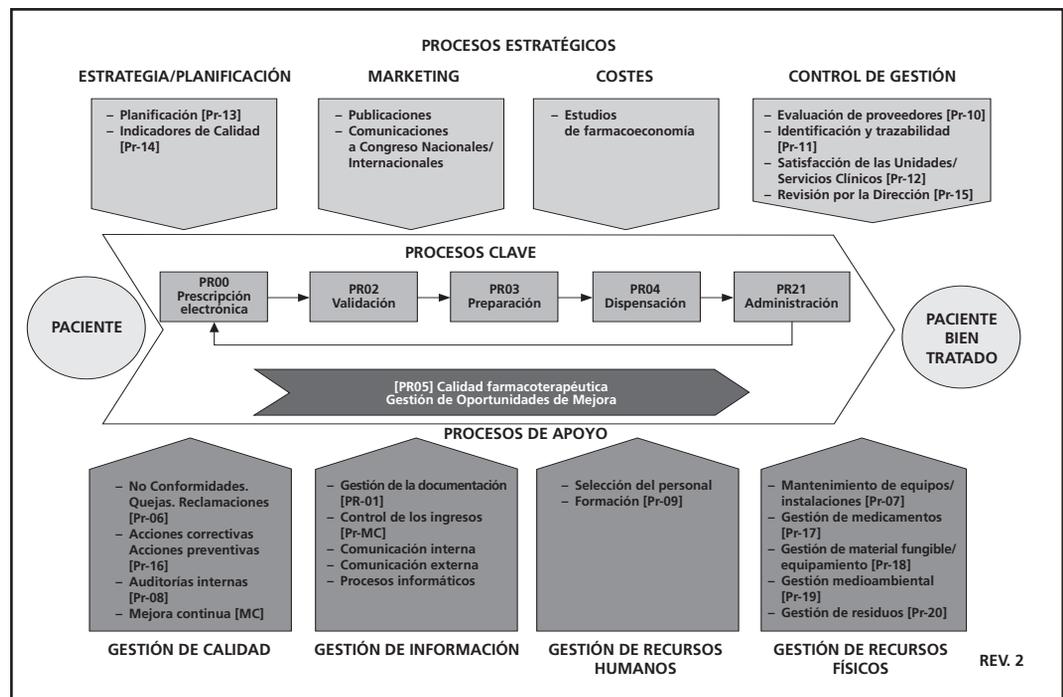


Figura 1. Mapa de procesos de la Unidad de Oncología Farmacéutica.

ción se realizó mediante código de barras que valida la concordancia entre el paciente y el tratamiento preparado.

Para cada indicador se definieron sus características: objetivo, método de medida (fórmula de cálculo y fuente de datos), responsable de la medición, estándar de cumplimiento y periodicidad de medida. Todos los indicadores se recogieron por el coordinador de calidad con una periodicidad trimestral, a partir de la información registrada en el aplicativo informático Farmis-Oncofarm<sup>®</sup>. La tabla 1 recoge las características (fórmula de cálculo y estándar de cumplimiento) de los 3 indicadores de seguridad del paciente incluidos en el estudio. Inicialmente se estableció un estándar de cumplimiento  $\leq 1$  EM por mil preparaciones, en el caso de los EM de preparación y dispensación, y  $\leq 1$  EM por mil pacientes-día, en el caso de los EM que alcanzan al paciente. El término pacientes-día equivale al número de pacientes que reciben tratamiento antineoplásico cada día y por tanto están expuestos a que se produzca un EM, para el cálculo de los indicadores se normalizó el término a mil pacientes-día.

### Análisis estadístico

El seguimiento de la evolución de los indicadores se ha realizado mediante *gráficos de control* («control chart»), para ello se ha calculado trimestralmente el valor del indicador y se ha representado su evolución durante todo el periodo de estudio, comprendido entre el momento de la certificación y el final del seguimiento (2008-2011). El gráfico de control calcula la media del indicador durante todo el periodo, así como el límite superior de control (LSC) y el límite inferior de control (LIC), los límites de control indican a partir de que valor se considera que la variabilidad del indicador no se debe al azar y se puede atribuir a una causa específica que se debe analizar y corregir. Así,

el seguimiento de los gráficos de control permite identificar valores anómalos del indicador que se deben estudiar y proponer mejoras para evitarlos, y además nos aporta información para establecer el estándar de cumplimiento, que debe ser próximo al límite superior de control.

Por otra parte, se ha evaluado la aportación de la implantación de la norma ISO 9001:2008 en la UOF a partir del estudio de los indicadores, para ello se han definido dos periodos «periodo postimplantación» (a partir de la certificación; años 2008-2011) y «periodo preimplantación» (antes de la certificación; año 2007). Se ha estudiado la normalidad de los indicadores mediante la prueba de *Kolmogorov Smirnov*. En el caso de que cumplieran el supuesto de normalidad se ha aplicado la *prueba t de student* para comparar la media del indicador en el periodo postimplantación respecto a la media del indicador en el periodo preimplantación, en el caso de no cumplir el supuesto de normalidad se ha aplicado la *prueba no paramétrica U de Mann-Whitney* para comparar la mediana del indicador en el periodo postimplantación respecto a la mediana del indicador en el periodo preimplantación. Se ha considerado que existen diferencias estadísticamente significativas entre los periodos cuando  $p \leq 0,05$ .

Para el análisis estadístico se ha utilizado el programa SPSS<sup>®</sup> versión 19.0.

### Resultados

Durante el periodo de estudio se realizaron 140.440 preparaciones de esquemas antineoplásicos y de soporte en la unidad de oncología farmacéutica, para 4.770 pacientes, correspondientes a 52.906 pacientes-día.

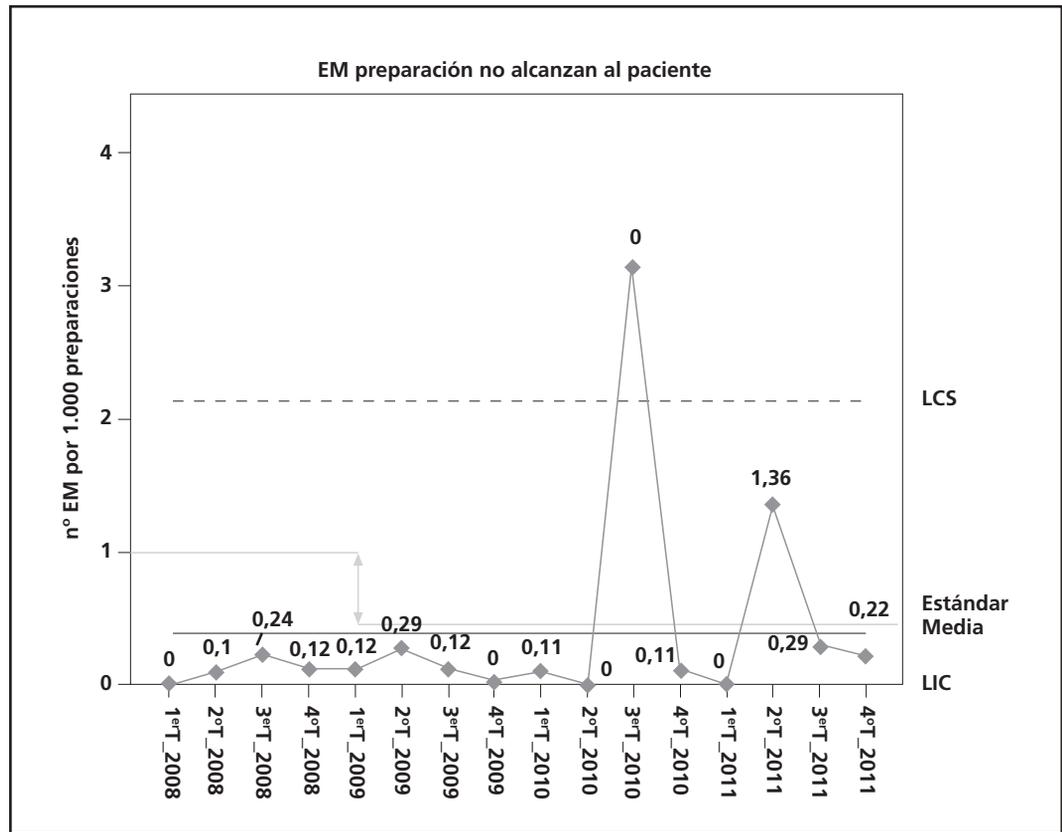
La evolución trimestral mediante *gráficos de control* durante el periodo de estudio para cada indicador de calidad se representa en las figuras 2, 3 y 4.

**Tabla 1.** Descripción de los Indicadores de Calidad que miden la seguridad del paciente

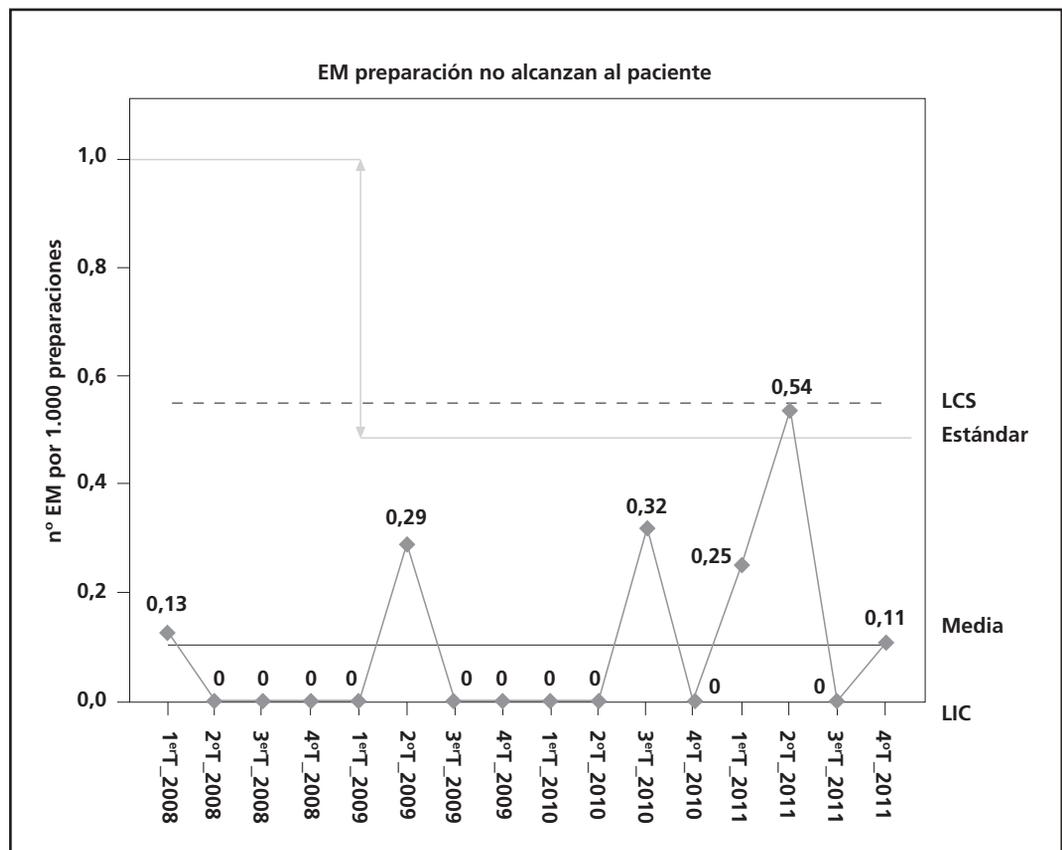
Proceso asociado	Indicador	Estándar
Preparación	Identificación de EM de <b>preparación que no alcanzan al paciente</b> $\frac{\text{n.º EM preparación NA}}{\text{n.º preparaciones}} \times 1.000 \text{ preparaciones}$	$\leq 1$ EM/1000 preparaciones
Dispensación	Identificación de EM de <b>dispensación que no alcanzan al paciente</b> $\frac{\text{n.º EM dispensación NA}}{\text{n.º preparaciones}} \times 1.000 \text{ preparaciones}$	$\leq 1$ EM/1000 preparaciones
Calidad farmacoterapéutica	Identificación de EM <b>que alcanzan al paciente</b> , en los procesos de <b>validación farmacéutica, preparación y dispensación</b> $\frac{\text{n.º EM alcanza pacientes}}{\text{n.º pacientes - día}} \times 1.000 \text{ pacientes - día}$	$\leq 1$ EM/1000 pacientes-día

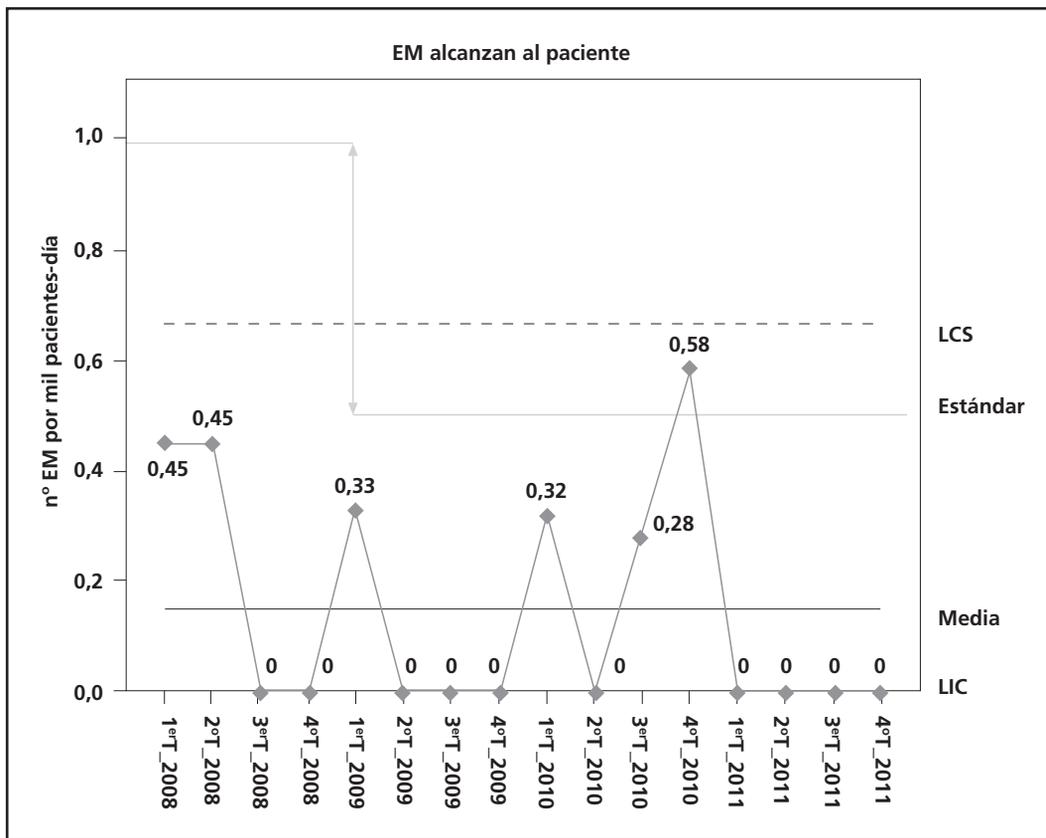
EM: errores de medicación; NA: no alcanzan.

**Figura 2.** Evolución del indicador «Identificación de EM de preparación que no alcanzan al paciente».



**Figura 3.** Evolución del indicador «Identificación de EM de dispensación que no alcanzan al paciente».





**Figura 4.** Evolución del indicador «Identificación de EM que alcanzan al paciente, en los procesos de validación farmacéutica, preparación y dispensación».

El cumplimiento del estándar durante el primer año de seguimiento (2008) en todos los indicadores ha permitido su reducción a  $\leq 0,5$  EM por mil preparaciones, en el caso de los EM de preparación y dispensación, y  $\leq 0,5$  EM por mil pacientes día, en el caso de los EM que alcanzan al paciente.

La representación mediante gráficos de control de los errores de preparación que no alcanzan al paciente, nos indica que durante el periodo de seguimiento el valor medio del indicador ha sido de 0,36 errores de medicación por mil preparaciones (EM  $\times$  1000 preparaciones), estableciéndose un LSC de 2,14 EM  $\times$  1000 preparaciones y un LIC de 0 EM  $\times$  1000 preparaciones. Respecto a los errores de dispensación que no alcanzan al paciente, el valor medio del indicador ha sido de 0,17 EM  $\times$  1000 preparaciones, estableciéndose un LSC de 0,55 EM  $\times$  1000 preparaciones y un LIC de 0 EM  $\times$  1000 preparaciones, en cuanto a los errores de medicación de validación farmacéutica, preparación y dispensación que alcanzan al paciente, la media del indicador durante el periodo de seguimiento ha sido de 0,15 EM  $\times$  1000 pacientes-día, el LSC 0,63 EM  $\times$  1000 pacientes-día y el LIC 0 EM  $\times$  1000 pacientes-día.

La aplicación de la prueba Kolmogorov Smirnov constató que los indicadores no seguían una distribución normal, por ello se utilizó la prueba no paramétrica *U* de Mann-Whitney para calcular la diferencia de medianas entre el periodo preimplantación y el periodo postimplantación del SGC. En la tabla 2 se observa que en el periodo postimplantación la mediana de errores de prepa-

ración y dispensación identificados ha sido menor, no obstante no se alcanzan diferencias estadísticamente significativas. Respecto al número de errores de medicación que alcanzan al paciente, se observa que la mediana es inferior en el periodo postimplantación con valores próximos a la significación estadística ( $p = 0,07$ ).

## Discusión

Los sistemas de gestión de la calidad en el ámbito sanitario son herramientas estratégicas para evaluar y mejorar la calidad farmacoterapéutica y seguridad del paciente. En los últimos años ha incrementado la utilización de la norma ISO 9001 en el sector sanitario, así el número de

**Tabla 2.** Comparación de los indicadores del Sistema de Gestión de Calidad en el periodo preimplantación y postimplantación

Indicador	Mediana (IQ)			p
	Periodo preimplantación	Periodo postimplantación	Diferencia medianas	
EM Preparación	0,2 (0-0,4)	0,12 (0-3,15)	-0,08	1
EM Dispensación	0,07 (0-0,13)	0 (0-0,54)	-0,07	0,9
EM Alcanzan al paciente	1,18 (0,35-2)	0 (0-0,58)	-1,18	0,07

EM: error de medicación; IQ: ámbito intercuartílico.

certificaciones según esta norma concedidas a actividades sanitarias muestra una tendencia ascendente interanual, aunque todavía dista de otros sectores<sup>19</sup>. Esto se debe a su reconocimiento a nivel internacional, a que potencia la cultura de análisis, aprendizaje y mejora basada en el ciclo PDCA (Planificación, Despliegue, Control y Actuación) también conocida como rueda de «Demming», y favorece la normalización de procesos, con una consecuente reducción de la variabilidad en la práctica asistencial.

Uno de los principios básicos de esta norma es la *mejora continua* en el funcionamiento de los procesos a partir de la medición sistemática y planificada de indicadores de calidad, en relación con un objetivo o estándar previamente definido. A diferencia de otros modelos de gestión de la calidad, no se dispone de criterios, indicadores y estándares establecidos por un grupo de expertos de la Organización o Servicio a auditar, sino que es la propia Organización la que debe establecerlos. Este hecho está relacionado con la premisa de mejora continua de la organización certificada y no tanto del *benchmarking*, es decir de comparar entre organizaciones; tal como indica el National Coordinating Council for Medications Errors Reporting and Prevention (NCC MERP), el objetivo final debe ser mejorar de forma continuada los sistemas de detección de errores para prevenir morbilidad en los pacientes<sup>20</sup>.

Los *errores de medicación* actualmente no se incluyen entre los indicadores de seguridad del paciente de la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), que miden los resultados de la asistencia sanitaria, ya que se dirigen especialmente a pacientes quirúrgicos<sup>21</sup>. No obstante, otras organizaciones como la Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) y el National Quality Forum (NQF), proponen los errores de medicación, como herramientas utilizadas para medir la calidad en la asistencia que recibe el paciente<sup>22,23</sup>. En nuestro entorno se considera que mejorar la seguridad en el uso de medicamentos es una de las cinco grandes estrategias propuestas para mejorar la seguridad del paciente, así en los Indicadores de buenas prácticas sobre Seguridad del Paciente en hospitales (ISEP) elaborados por el SNS, los EM participan de aproximadamente la mitad de los indicadores propuestos<sup>24</sup>.

Según las recomendaciones de diversas organizaciones de calidad es necesario valorar la *solidez científica*, *viabilidad* y *aplicabilidad* de los indicadores para la monitorización de los problemas de seguridad del paciente<sup>25</sup>. En nuestro SGC hemos seleccionado *indicadores sólidos*, ya que los EM representan hasta un 40% de los acontecimientos adversos según el estudio ENEAS, *viables*, ya que a pesar de que algunos autores observan un problema de infradocumentación asociado a los EM<sup>26</sup> en nuestro servicio disponemos de un programa de calidad farmacoterapéutica y seguridad en el paciente altamente consolidado<sup>18</sup>, y con elevada *aplicabilidad*, ya que evalúan el proceso asistencial tanto desde la perspectiva del servicio de farmacia, capacidad de identificar los EM originados pero detectados y corregidos en el servicio de farmacia a través de la doble va-

lidación de los subprocesos certificados, como desde la perspectiva de Hospital de día, EM que no se detectan en el servicio de farmacia y alcanzan al paciente, identificados a partir de la comunicación voluntaria de los distintos profesionales sanitarios con el servicio de farmacia<sup>27</sup>.

En cuanto a los atributos del indicador, hay que considerar el *estándar* de cumplimiento establecido y la *periodicidad de medida*. El *estándar de cumplimiento* nos aporta información sobre la evolución del proceso, y distingue entre lo que consideramos calidad aceptable, con la finalidad de detectar desviaciones que requieren implantar estrategias de mejora. El seguimiento del proceso y la velocidad de instauración de dichas estrategias está condicionado por la *periodicidad de medida del indicador*.

Ninguno de los indicadores propuestos por las organizaciones internacionales de calidad revisadas proponen estándares asociados, ya que en su formulación original los EM con consecuencias graves (muertes, parálisis o coma u otras pérdidas funcionales graves permanentes) se consideraron como indicadores de incidentes centinela, que no deberían producirse nunca<sup>28,29</sup>. Además la evidencia científica disponible indica amplia heterogeneidad en la incidencia de EM (en función del hospital, tipo de paciente y método de documentación utilizado, entre otros). Por ello inicialmente, a partir de nuestros resultados previos, definimos el estándar en  $\leq 1$  EM por mil preparaciones o pacientes-día y posteriormente la valoración del cumplimiento con una periodicidad trimestral permitió su reducción al 50% en los tres indicadores.

El mejor método para evaluar la evolución de un indicador en el tiempo es el estudio de los *gráficos de control*. Si observamos el gráfico de control del indicador asociado al proceso de preparación (figura 2) se identifica un valor anómalo, el correspondiente al 3er trimestre de 2010, que se produjo durante el periodo estival que coincide con la incorporación de nuevo personal a la unidad. En cuanto a los indicadores asociados al proceso de dispensación (figura 3) y calidad farmacoterapéutica (figura 4) no se ha producido ninguna desviación respecto al LCS. Las desviaciones identificadas durante el seguimiento trimestral han requerido implantar medidas correctivas cuando no se han considerado puntuales, como el diseño de un programa de formación intensivo y desarrollo de videos formativos al personal eventual durante el periodo vacacional, o aplicar el análisis causa-raíz para EM que alcanzan al paciente con consecuencias graves (eventos centinela). Por otra parte, el estudio de los gráficos de control permite validar el estándar establecido, así observamos que en el caso de los indicadores asociados al proceso de dispensación y calidad farmacoterapéutica el valor del estándar sería correcto por ser próximo al límite superior de control, no obstante en el indicador asociado al proceso de preparación el estándar debería ser superior, en función del valor del LCS obtenido de 2 EM por mil preparaciones.

Cabe destacar que la baja tasa de incidencia de EM detectada muestra una tendencia hacia la «tolerancia cero»,

la baja prevalencia de errores de medicación en nuestro entorno está relacionado con la amplia utilización de Tecnologías de la Información y la Comunicación (TICs) implantadas, como la informatización de los procesos de la cadena terapéutica y la aplicación del código de barras en la dispensación, que reducen el riesgo de EM como ponen de manifiesto otros estudios al aplicar estas TICs<sup>30,31</sup>.

El *cálculo de la mediana* del indicador en los periodos preimplantación y postimplantación, nos muestra que tras la implantación del SGC se produce una reducción de los errores de medicación que alcanzan al paciente ( $p = 0,07$ ), así como de los errores de preparación y dispensación que no alcanzan al paciente, esto nos indica que la implantación del SGC permite reducir los errores de medicación producidos en el servicio de farmacia (preparación y dispensación) con la consecuente reducción de los errores que alcanzan al paciente con potencialidad de generar morbilidad en el paciente oncológico. Estos resultados son acordes a los encontrados por otros autores tras implantar la norma ISO 9001:2008<sup>14</sup>.

*En conclusión*, la implantación del sistema de gestión de la calidad en la unidad de oncología farmacéutica y el seguimiento de los indicadores de calidad nos ha permitido medir y evaluar la seguridad farmacoterapéutica en el paciente oncológico e instaurar nuevos objetivos de calidad. Así, los resultados obtenidos durante este periodo indican que se han alcanzado los objetivos predefinidos con reducción significativa de los EM generados que alcanzan al paciente.

## Bibliografía

- Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
- LEY 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud. BOE 128 de 29/05/2003 Sec 1 Pag 20567 a 20588.
- Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. [citado 30-11-2008]. Disponible en: <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS>
- The Luxembourg Declaration on Patient Safety. Patient Safety-Making it happen. [citado 15-01-08] Disponible en: [http://europa.eu.int/comm/health/ph\\_overview/documents/ev\\_20050405\\_rd01\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/health/ph_overview/documents/ev_20050405_rd01_en.pdf)
- American Society of Health-System Pharmacists. 2015 ASHP Health-System Pharmacy Initiative. [citado 30-10-08]. Disponible en: <http://www.ashp.org/2015>.
- Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 2020 Hacia el futuro, con seguridad. [citado 30-10-08]. Disponible en: <http://sefh.es/sefh-pdfs/2020b.pdf>
- Manual para la Acreditación de Organizaciones y prácticas Sanitarias. Generalitat Valenciana. Valencia, 2004. 1<sup>a</sup> Edición.
- Modelo de la fundación europea para la gestión de la calidad. Disponible en: <http://www.efqm.org>
- Joint Commission International Accreditation Standards for Hospitals, Fourth Edition. Joint Commission International. 2010.
- Norma Internacional ISO 9001:2008. Traducción certificada. Sistemas de Gestión de la Calidad, requisitos. Ginebra: ISO; 2008.
- Lombarts M, Rup I, Vallejo P, Suñol R, Klazinga L. Application of quality improvement strategies in 389 European Hospitals: results of the MARQUIS project. Qual Saf Health Care. 2009;18:28-37.
- Giménez A, Vigil D, Durán ME, Martínez C, Lobato E, Cao L, et al. Encuestas de satisfacción al personal facultativo y de enfermería como método de mejora de la calidad de los procesos del servicio de farmacia. Rev Calidad Asistencial. 2008;23:3-6.
- Miana Mena MT, Fontanals Martínez S, López Pua Y, López Suñé E, Codina Jané C, Ribas Sala J. Descripción del proceso de certificación ISO 9001/2000 en el área de nutrición parenteral. Farm Hosp. 2007;31:370-4.
- Arenas MD, Álvarez-Ude F, Egea J, Gil M, Amoedo M, Millan I, et al. Impacto del seguimiento de indicadores de calidad en hemodiálisis. Nefrología. 2004; 261-75.
- Estudio Nacional sobre los Efectos Adversos ligados a la hospitalización: ENEAS 2005: informe, febrero 2006. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, Centro de publicaciones; 2006. [citado 15-06-08]. Disponible en: [http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/opsc\\_sp2.pdf](http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/opsc_sp2.pdf)
- Brennan TA, Leape L, Laird N, Hebert L, Localio AR, Lawthers AG, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients: results of the Harvard Medical Practice Study I. Qual Saf Health Care. 2004;13:145-51.
- Climente Martí M, Borrás Almenar C, López-Montenegro Soria MA. Seguridad farmacoterapéutica en el paciente oncológico. Oncología Farmacéutica. Primera edición. Valencia: N Víctor Jiménez Torres, 2006; pp. 295-316.
- Climente Martí M, Jiménez Torres NV. Manual para la Atención Farmacéutica, 3<sup>a</sup> Ed. Valencia. AFAHPE. Hospital Dr Peset; 2005.
- Certificación en España según normas ISO 9001, 14001 y EMAS. Duodécimo informe del Forum de Calidad. [citado 10-01-2008]. Disponible en: [www.forumcalidad.com/wp-content/uploads/2008/11/informe-iso-fc-2006.pdf](http://www.forumcalidad.com/wp-content/uploads/2008/11/informe-iso-fc-2006.pdf)
- The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP). Use of medication errors rates to compare health care organizations is of no value; Jun 2002. <http://www.nccmerp.org/>.
- Agency for Healthcare Research and Quality. Disponible en: <http://www.ahrq.gov>.
- McLoughlin V, et al. Selecting indicators for patient safety at the Health-System level in OECD countries. International Journal for quality in health care. 2006; pp. 14-20.
- Kristensen S, Main J, Bartels P. Selection of indicators for continuous monitoring of patient safety: recommendations of the project «safety improvement for patients in Europe». International Journal for Quality in Health Care. 2009;21:169-75.
- Indicadores de buenas prácticas sobre seguridad del paciente. Informes, estudios e investigación. 2009. Ministerio de Sanidad y Política Social. Disponible en: [http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/Indicadores\\_buenas\\_practicas\\_SP\\_Resultados\\_medicion\\_hospitales\\_SNS.pdf](http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/Indicadores_buenas_practicas_SP_Resultados_medicion_hospitales_SNS.pdf)
- MP, Swift EK, Corrigan JM (eds). Committee on the National Report on Health Care Delivery: envisioning the National Health care quality report. Hurtado Boards on Health Care Services. Institute of Medicine 2000. Disponible en: <http://www.nap.edu>
- Philips MA. Voluntary Reporting of Medication Errors. Am J Health-Syst Pharm 2002;59:2326-28.
- Serrano-Fabia A, Albert-Marí A, Almenar-Cubells D, Jiménez-Torres NV. Multidisciplinary System for detecting medication errors in antineoplastic chemotherapy. J Oncol Pharm Practice. 2010;16(2): 105-12.
- Nigam R, Mackinnon NJ, U D, Hartnell NR, Levy AR, Gurnham ME, Nguyen TT. Development of Canadian safety indicators for medication use. Healthc Q. 2008;11:47-53.
- Millar J, Mattke S, et al. Selecting Indicators for Patient Safety at The Health Systems Level in OECD Countries. OECD health technical papers NO. 18. Paris 2004. Disponible en: <http://www.oecd.org/>
- Bonnabry P, Cingria L, Ackermann M, Sadeghipour F, Bigler N, Mach N. Use of a prospective risk analysis method to improve the safety of the cancer chemotherapy process. International Journal for Quality in Health Care. 2006;18:9-16.
- Helmons P, Wargel L, Daniels C. Effect of bar-code-assisted medication administration on medication administration errors and accuracy in multiple patient care areas. Am J Health-Syst Pharm. 2009;(66):1202-110.

ORIGINALES

## Permanencia del tratamiento antirretroviral de última generación en la práctica clínica diaria

V. Escudero Vilaplana\*, S. Plata Paniagua, C. Rodríguez González,  
I. Castillo Romera, A. Ais Larisgoitia, M. Sanjurjo Sáez

Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

### Resumen

**Introducción:** La permanencia es una medida útil del éxito de los tratamientos antirretrovirales de última generación (AUG): raltegravir, darunavir, etravirina y maraviroc. El objetivo de nuestro estudio fue analizar la permanencia de los tratamientos antirretrovirales (TAR) que contenían al menos un AUG, y compararla con otros TAR utilizados en pacientes experimentados.

**Métodos:** Estudio observacional, de casos y controles, de pacientes adultos externos cuyo TAR fue modificado entre 01/05/2008 y 01/09/2009. Los casos (pacientes con al menos un AUG) fueron emparejados (relación 1:1) con pacientes pretratados que cambiaron a un TAR sin AUG (controles). La variable principal fue la permanencia del TAR. El seguimiento se realizó desde la modificación del TAR hasta un año después del cierre del período de inclusión. Los resultados se ajustaron por las variables de confusión: CD4 y carga viral (CV) basales, infección VIH multiresistente y tiempo desde el primer TAR.

**Resultados:** Se incluyeron 112 pacientes en cada grupo. El tiempo de permanencia del TAR fue 16,7 meses (casos) vs 16,8 meses (controles), sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas ajustando por las variables de confusión. La toxicidad fue el principal motivo de discontinuación (53,3% en casos vs 45,2% en controles,  $p = 0,70$ ). La media en la disminución del logaritmo de la CV fue 0,89 en los casos y 0,58 en los controles ( $p = 0,223$ ). El incremento de CD4/microL fue 77 y 73 respectivamente ( $p = 0,480$ ).

**Conclusión:** La permanencia del TAR en los pacientes cuyo tratamiento contiene algún AUG es similar a la de los pacientes que no lo contienen.

### PALABRAS CLAVE

VIH; Tratamiento antirretroviral; Maraviroc; Etravirina; Raltegravir; Darunavir.

### Permanence of last generation antiretroviral in daily clinical practice

#### Abstract

**Introduction:** Time of permanence is a useful measure of success in last generation antiretroviral (LGA) therapy: raltegravir, darunavir, etravirine and maraviroc. The aim of our study was to analyze the permanence of antiretroviral therapy (ART) containing at least one LGA, and to compare it with other ART used in experienced patients.

**Methods:** Observational case-control study. It included adult outpatients whose ART was switched between 01/05/2008 and 01/09/2009. Cases (patients with at least one LGA) were matched (1:1) with pretreated patients who switched to an ART without any LGA (controls). The primary endpoint was the permanence of ART. The follow-up was conducted from the modification of ART to a year after the closure of the inclusion period. Results were adjusted for confounding variables: CD4 and viral load (VL) at baseline, MDR HIV infection and time from the first ART.

**Results:** 112 patients were included in each group. The permanence of ART was 16.7 months (cases) vs 16.8 months (controls), although statistically significant differences were not found after adjusting for confounding variables. Toxicity was the main reason of discontinuation (53.3% in cases vs 45.2% in controls,  $p = 0.70$ ). The mean decrease in the logarithm of the VL was 0.89 in cases and 0.58 in controls ( $p = 0.223$ ). The increase of CD4/microL was 77 and 73 respectively ( $p = 0.480$ ).

**Conclusion:** The permanence of ART in patients whose treatment contains a LGA is similar to those without any LGA.

### KEYWORDS

Antiretroviral therapy; Maraviroc; Etravirine; Raltegravir; Darunavir.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vescudero.hugum@salud.madrid.org (V. Escudero Vilaplana).

## Introducción

En la actualidad el tratamiento antirretroviral (TAR) ha logrado el control y mantenimiento de la enfermedad en los pacientes con VIH, disminuyendo considerablemente su morbilidad y mortalidad, haciendo de ésta, una enfermedad crónica. La comercialización de los fármacos antirretrovirales de última generación (AUG) ha supuesto nuevas opciones terapéuticas y pautas de rescate en pacientes multitratados, que generalmente presentan altas tasas de resistencia a varias familias de fármacos tradicionales, y que tienen un deterioro inmunológico y virológico mayor que los pacientes *naïve*, lo que dificulta su terapia antirretroviral. Estos AUG presentan diferentes mecanismos de acción: inhibidores de la integrasa (raltegravir), antagonistas del correceptor CCR5 (maraviroc), inhibidores de la proteasa (darunavir) e inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (etravirina).

Los estudios pivotaes han demostrado la eficacia de estos fármacos en la reducción de la carga viral (CV) y en el incremento del recuento de CD4, asociados o no, al tratamiento de base optimizado en pacientes multirresistentes. Su asociación aumentó el porcentaje de pacientes que negativizaron la CV a las 48 semanas de tratamiento en un 20-35%<sup>1</sup>. Además, su eficacia también ha sido evaluada en pacientes con menos experiencia previa a antirretrovirales (ART) y en pacientes *naïve*<sup>2-4</sup>. Paralelamente, hay datos que sugieren que estos fármacos poseen ventajas adicionales relacionadas tanto con la eficacia como con la seguridad. Raltegravir parece presentar una gran rapidez de acción ya que, comparado con efavirenz, consigue una mayor respuesta virológica a las 2, 4 y 8 semanas de tratamiento<sup>5,6</sup>. Maraviroc parece influir en la recuperación inmunológica<sup>7</sup>, y darunavir podría ser más potente que lopinavir (ambos potenciados con ritonavir) en determinadas situaciones clínicas<sup>2</sup>. También hay autores que sugieren que raltegravir y maraviroc tienen escaso impacto metabólico<sup>8,9</sup>. Además, raltegravir presenta un buen perfil de interacciones al no ser sustrato, ni inhibidor ni inductor, del CYP450<sup>1</sup>.

El análisis de la permanencia del TAR, definida como el tiempo transcurrido desde el inicio de un tratamiento hasta su discontinuación dentro de un período de observación, es una medida útil del éxito de estos AUG en la práctica clínica asistencial. Sin embargo, en la actualidad no se dispone de ningún estudio que evalúe la permanencia del TAR cuando éste incluye algunos de estos fármacos.

El objetivo principal del estudio es analizar la permanencia del tratamiento con AUG en pacientes previamente tratados, y compararla con regímenes que no incluyen estos fármacos.

## Métodos

Se realizó un estudio observacional de casos y controles (1:1) que incluyó pacientes adultos externos de un

hospital general universitario, cuyo TAR fue modificado entre el 1/05/2008 y el 1/09/2009. Se consideraron casos todos aquellos pacientes que su nuevo TAR incluía, al menos, un AUG (raltegravir, darunavir, maraviroc, y/o etravirina). Para la selección del grupo control, cada caso se pareó 1:1 con un paciente cuyo nuevo TAR no incluyera ningún AUG en la misma fecha que el caso. Se excluyeron aquellos pacientes que formaban parte de algún ensayo clínico. El seguimiento de los pacientes se realizó hasta un año después del cierre del período de inclusión (01/09/2010).

Los datos clínicos se obtuvieron de la historia clínica del paciente y de los registros de dispensación del TAR. Las variables clínicas recogidas fueron: edad, sexo, CV, recuento de CD4, infección VIH multirresistente y tiempo desde el primer TAR (tTAR).

Se consideró infección VIH multirresistente cualquiera de las siguientes situaciones:

- a) Presencia de mutaciones que conferían resistencia alta o media a:
  - fármacos de las tres familias clásicas de ART: análogos de la transcriptasa inversa (ITIAN), no análogos de la transcriptasa inversa (ITINN) e inhibidores de la proteasa (IP) o
  - todos los fármacos de dos de las tres familias clásicas, incluido los casos con ninguna mutación de resistencia en una de las familias (situación que supone riesgo de monoterapia funcional utilizando sólo ART clásicos).
- b) Amplia experiencia con ART: tratamiento durante 6 meses o más con al menos un fármaco de cada familia clásica de ART.

La variable principal del estudio fue la permanencia del tratamiento, definida como continuación con el mismo régimen terapéutico iniciado en el momento de la inclusión del paciente en el estudio. Se consideró discontinuación del tratamiento el cese en la dispensación de ese esquema terapéutico por modificación del mismo o por interrupción del TAR. No se consideró modificación del TAR el paso de fármacos comercializados de forma individual a presentaciones coformuladas (combos) o las variaciones de dosis. Se comparó el número de días de permanencia del mismo esquema terapéutico desde su inclusión hasta la fecha fin de seguimiento, y se analizó el porcentaje de pacientes que permanecían con el mismo TAR a los 6 y 12 meses de su inclusión en el estudio.

Las variables secundarias estudiadas fueron los motivos de discontinuación del tratamiento y la situación virológica e inmunológica de los pacientes al final del período de seguimiento.

Para la medida de la permanencia del tratamiento se revisaron las fechas de dispensación de los fármacos du-

rante el periodo de estudio mediante el programa de gestión de pacientes externos del Servicio de Farmacia (Prescriplant® Pacientes Externos). Para el análisis de la situación virológica e inmunológica se recogieron los datos de CV y número de células CD4 de la última prueba analítica realizada al finalizar el periodo de seguimiento.

### Análisis estadístico

Los resultados se expresan con la media y la desviación típica para las variables normales y con la mediana y rango intercuartílico (RIC) para las variables con distribución no normal. La mediana del número de días de permanencia y la probabilidad acumulada de interrupción del tratamiento a lo largo del periodo de estudio se estimaron mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Ambos grupos fueron comparados utilizando el test Log-rank y el modelo de regresión de Cox ajustado por las variables de confusión. Se definieron como variables de confusión el logaritmo de la CV y el número de CD4 al inicio, tTAR e infección por VIH multirresistente. El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el paquete estadístico SPSS versión 18.0.

### Resultados

Se incluyeron un total de 224 pacientes, 112 en cada uno de los grupos, cuyas características basales se muestran en la tabla 1. La mediana de seguimiento fue de 17,8 meses para ambos grupos (RIC en el grupo de AUG: 15,3-21,5 meses; RIC en el grupo control: 15,2-21,5 meses;  $p = 0,85$ ).

La terapia más frecuente incluía raltegravir como único AUG y se prescribió en el 53% de los casos. El 32% tenían dos o más AUG en su TAR. La representación de los distintos AUG fue: raltegravir 86%, darunavir 36%, maraviroc 17% y etravirina 12%.

Respecto al grupo control, los ITINN formaban parte del tratamiento en el 52% de los pacientes, mientras que los IP en un 45%. El efavirenz fue parte del régimen te-

**Tabla 2.** Persistencia a los 6 y 12 meses de inicio del TAR

Persistencia	Casos N = 112	Controles N = 112	p
6 meses (%)	89,2	83,7	0,32
12 meses (%)	81,7	74,9	0,33

rapéutico en el 4,4% de los pacientes en el grupo de AUG y en el 31,8% en el grupo control ( $p < 0,05$ ).

### Permanencia

Al final del periodo de seguimiento, la mediana de permanencia del tratamiento fue de 16,7 meses (510 días) en el grupo de AUG y de 16,8 meses (512 días) en el grupo control (RIC en el grupo de AUG 12,9-21,6 meses; RIC en el grupo control 9,0-20,7 meses), sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre ellos (figura 1); ni tampoco al ajustar la mediana de días de permanencia por las variables de confusión (HR 1,137, IC 95% 0,860-1,504).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos respecto al porcentaje de pacientes que permanecen en el tratamiento a los 6 y 12 meses de seguimiento (tabla 2).

### Otros resultados

Durante el periodo de seguimiento discontinuaron el tratamiento el 26% de los pacientes del grupo de AUG y el 28% del grupo control ( $p > 0,05$ ). Las causas de interrupción se detallan en la tabla 3.

Los dos grupos de pacientes mostraron una evolución inmunitaria y virológica similar (tabla 4). Una vez realizado el ajuste por las variables de confusión, la media en la disminución del logaritmo de la CV al final del seguimiento fue de 0,89 en el grupo de AUGs frente a 0,58 en el grupo control, sin que se detectaran diferencias estadísticamente significativas entre ellos ( $p = 0,223$ ). Con relación al incremento del número de CD4 tampoco se detectaron diferencias al ajustarlo por dichas variables (77 vs 73,  $p = 0,48$ ), aunque tanto el recuento basal como el final fueron superiores en el grupo control.

### Discusión

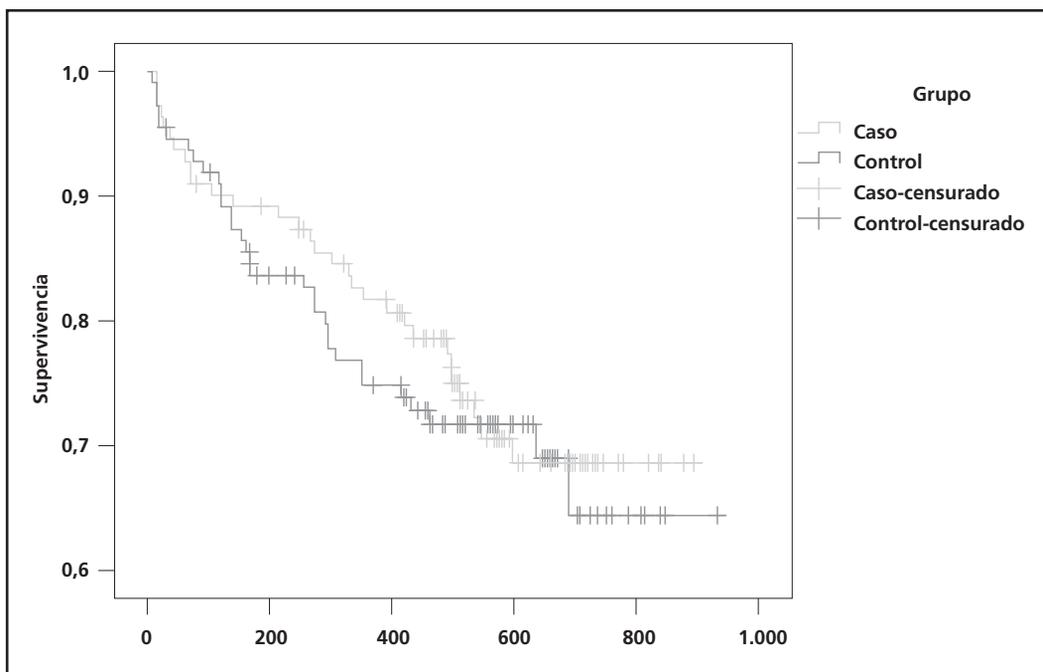
La cronicidad de la infección por VIH ha llevado a que la duración de los distintos tratamientos (permanencia) y los motivos de discontinuación sean factores a tener en cuenta en el diseño de estrategias terapéuticas a largo plazo, ya que prolongar la duración del tratamiento se ha convertido en uno de los principales retos del TAR. Por otro lado, las rápidas modificaciones en el TAR, como consecuencia de la aparición de nuevos fármacos y pautas posológicas, otorgan gran interés a este tipo de estudios.

**Tabla 1.** Características basales de los pacientes

Características basales	Casos	Controles	p
Edad (años)	46 (9,9)	44 (9,9)	0,970
Hombres (%)	66,1	72,3	0,380
Pacientes con CV			
<50 copias/ml (%)	51,8	60,7	0,220
CD4 (células/microl)	364 (280)	467 (289)	0,008
Infección VIH			
multirresistente (%)	75	—	—
tTAR (años)	9,8 (3,6)	7,9 (4,2)	0,030

Los datos se expresan con la media (DE).

CV: carga viral; tTAR: tiempo desde el primer tratamiento antirretroviral.



**Figura 1.** Permanencia del tratamiento antirretroviral.

Por ello, aunque el tiempo de permanencia es considerado una variable intermedia, tiene una gran relevancia al ser reflejo de la eficacia y seguridad de los regímenes terapéuticos.

Los nuevos AUG (raltegravir, maraviroc, etravirina y darunavir) han supuesto una gran aportación al arsenal terapéutico en el VIH, permitiendo diseñar pautas de rescate eficaces en pacientes en situación de multiresistencia<sup>1</sup>. La mayoría de los trabajos publicados que analizan el tiempo de permanencia y las causas de discontinuación del TAR son anteriores a la incorporación de estos nuevos fármacos<sup>10-14</sup>. No se ha encontrado ningún estudio que determine la permanencia de estos fármacos y la compare con los regímenes sin AUG.

Estudios previos a la aparición de terapias QD establecían la duración del primer TAR entre 11,8 y 19,2 meses<sup>10-12</sup>. *Palella et al.*<sup>10</sup> obtuvieron una mediana de tiempo de permanencia del TAR de inicio de 11,8 meses para

una cohorte de 1022 pacientes que iniciaron tratamiento entre 1996 y 1999. *Chen et al.*<sup>12</sup> refirieron una mediana de permanencia de 19,2 meses en una cohorte de 405 pacientes que iniciaron TAR entre 1996 y 2001. La posterior reducción de la complejidad de las terapias y la aparición de ITIAN menos tóxicos contribuyeron a la reducción en la discontinuación del tratamiento. Así, *Willing et al.*<sup>15</sup>, que compararon el tiempo de permanencia antes y después de la aparición de las terapias QD en Estados Unidos (periodo 1: 2000-2004 y periodo 2: 2004-2007), demostraron una asociación entre la prescripción de nuevas terapias con mejor tolerabilidad y menor com-

**Tabla 3.** Causas de discontinuación del TAR

	Casos N = 112	Controles N = 112	p
Toxicidad del TAR (%)	53,3	45,2	0,70
Simplificación del TAR (%)	33,3	19,3	0,34
Interrupción voluntaria del TAR (%)	6,6	9,7	0,96
Fallo virológico (%)	3,3	12,9	0,37
Interacciones farmacológicas con el TAR (%)	3,3	0	0,98
Sin datos (%)	0	12,9	-

TAR: tratamiento antirretroviral.

**Tabla 4.** Estado virológico e inmunológico basal y final

	Casos N = 112	Controles N = 112	p	
CV en log (media)	Basal	2,75 (1,7)	2,48 (1,2)	0,110
	Final	1,86 (0,80)	1,90 (0,80)	0,700
	Diferencia ajustada por variables de confusión*	0,89	0,58	0,223
CD4 cels/microL (media)	Basal	364 (280)	467 (289)	0,008
	Final	441 (305)	540 (285)	0,013
	Diferencia ajustada por variables de confusión*	77	73	0,480

CV: carga viral.

\*Variables de confusión: CV y CD4 basales, infección por VIH multiresistente y tTAR.

plejidad y el aumento en el tiempo de permanencia. *Martin et al.*<sup>14</sup> obtuvieron una mediana de permanencia de 12.6 meses, con una duración significativamente mayor en regímenes basados en ITINN respecto a los basados en ITIAN o IP.

A pesar de los cambios en el perfil de prescripción del TAR en los últimos años, nuestros resultados en la permanencia son similares a los presentados anteriormente con otros regímenes<sup>11,12,14</sup>, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles (16,7 vs 16,8 meses). No obstante, debe mencionarse que la mayoría de los estudios citados se han realizado en primera línea de tratamiento, donde se ha visto que el tiempo de permanencia es superior al de pacientes pretratados<sup>11</sup>.

El porcentaje de pacientes que experimentaron modificación del TAR fue superior en el grupo control a los 6 (89,2% vs 83,7%) y 12 meses (81,7% vs 74,9%), aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Tampoco se encontraron diferencias entre los motivos de interrupción del TAR, siendo los más prevalentes en ambos grupos la toxicidad, la simplificación de la terapia y la interrupción voluntaria, resultados similares a los de otros estudios<sup>14</sup>, lo que pone de manifiesto la influencia de la tolerancia al TAR en la permanencia. En este trabajo se observa un mayor porcentaje de discontinuación por simplificación en los casos y un mayor porcentaje por fallo virológico en los controles. El fracaso virológico ha pasado a suponer tan sólo el 3,3% de los motivos de discontinuación del TAR en los pacientes con AUG.

Estos resultados deben interpretarse teniendo en consideración sus limitaciones. Existe heterogeneidad inicial entre los casos y controles en cuanto al recuento basal de CD4 y al tTAR. Sin embargo, tanto el cálculo de la permanencia como la probabilidad acumulada de interrupción y las respuestas inmunológica y virológica al final del seguimiento se ajustaron en función de estas variables de confusión. Otra limitación fue que para el análisis de los resultados no se consideró la adherencia al tratamiento ni la pauta posológica de cada TAR, ya que tasas bajas de adherencia y regímenes terapéuticos complejos se han asociado con una disminución en los tiempos de permanencia<sup>15-18</sup>. Por último, aunque nuestros resultados fueron obtenidos tras al menos un año de seguimiento, sería interesante conocer qué sucede tras un periodo de seguimiento superior. En cualquier caso, nuestros resultados constatan que la permanencia del TAR con AUG es similar a la de TAR sin AUG en pacientes altamente pretratados tras un año de seguimiento.

## Bibliografía

1. Prezista, Isentress, Celsentri y Intelence. EPARs for authorised medical products for human use [Base de datos de internet]. Londres: European Medicines Agency; 1995. [Último acceso 30 de septiemb
2. Mills AM, Nelson M, Jayawewra D, Ruxrungtham K, Cassetti I, Girard PM, et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. Lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS*. 2009;23:1679-88.
3. Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, Mendo F, Ratanasuwan W, Kovacs C, et al. Sustained antiretroviral effect of raltegravir after 96 weeks of combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52(3):350-6.
4. Nelson M, Stellbrink HJ, Podzamczar D, Banhegyi D, Gazzard B, Hill A, et al. A comparison of neuropsychiatric adverse events during 12 weeks of treatment with etravirine and efavirenz in a treatment-naive, HIV-1-infected population. *AIDS*. 2011;25(3):335-40.
5. Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, Mendo F, Ratanasawan W, Kovacs C, et al. Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46:125-33.
6. Papendorp SG, van den Berk GE. Preoperative use of raltegravir-containing regimen as induction therapy: very rapid decline of HIV-1 viral load. *AIDS*. 2009;23(6):739.
7. Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, Clumeck N, DeJesus E, Horban A, et al. MOTIVATE Study Teams. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;359:1429-41.
8. Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2011) [Último acceso 30 septiembre 2011]. Disponible en: <http://www.gesida.seimc.org/index.asp>.
9. Arribas JR. Papel de las nuevas moléculas en el tratamiento antirretroviral. Dónde situar el raltegravir. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26(12):53-9.
10. Palella Jr JF, Chmiel JS, Moorman AC, Holmberg SD; the HIV Outpatient Study Investigators. Durability and predictors of success of highly active antiretroviral therapy for ambulatory HIV-infected patients. *AIDS*. 2002;16:1617-26.
11. Grupo de Estudio VIHVR+. Estudio epidemiológico retrospectivo sobre la duración del tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en España. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:721-4.
12. Chen RY, Westfall AO, Mugavero MJ, Cloud GA, Raper JL, Chatham AG, et al. Duration of highly active antiretroviral therapy regimens. *Clin Infect Dis*. 2003;37:714-22.
13. Gratacòs L, Tuset M, Codina C, Miró JM, Mallolas J, Miserachs N, et al. Tratamiento antirretroviral de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: duración y motivos de cambio del primer esquema terapéutico en 518 pacientes. *Med Clin*. 2006;126:241-5.
14. Martín MT, Rovira M, Massanes M, Del Cacho E, Carcelero E, Tuset M, et al. Análisis de la duración y los motivos de cambio de la primera combinación de tratamiento antirretroviral. *Farm Hosp*. 2010;34(5):224-30.
15. Willig JH, Abroms S, Westfall AO, Routman J, Adusumilli S, Vars-hney M, et al. Increased regimen durability in the era of once-daily fixed-dose combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2008;22(15):1951-60.
16. Sabundayo BP, McArthur JH, Langan SJ, Gallant JE, Margolick JB. High frequency of highly active antiretroviral therapy modifications in patients with acute or early human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy*. 2006;26:674-81.
17. Yuan Y, L'Italien G, Mukherjee J, Iloeje UH. Determinants of discontinuation of initial highly active antiretroviral therapy regimens in a US HIV-infected patient cohort. *HIV Med*. 2006;7:156-62.
18. Mocroft A, Youle M, Moore A, Sabin CA, Madge S, Lepri AC, et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre. *AIDS*. 2001;15:185-94.

ORIGINALES

## Prescripciones de riesgo asociadas al tratamiento domiciliario del paciente anciano al ingreso hospitalario

C. Iniesta-Navalón<sup>1\*</sup>, E. Urbietta-Sanz<sup>1</sup>, J. J. Gascón-Cánovas<sup>2</sup>,  
L. Rentero-Redondo<sup>1</sup>, A. Cabello Muriel<sup>1</sup>, C. García-Molina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia, <sup>2</sup>Departamento de Ciencias Sociosanitarias, Universidad de Murcia, España.

### Resumen

**Objetivo:** Determinar la prevalencia, la incidencia de error y el daño potencial asociado a determinadas prescripciones señaladas como de riesgo de error de medicación en el tratamiento domiciliario de pacientes ancianos que ingresan en el hospital, así como los factores asociados a su aparición.

**Material y métodos:** Estudio transversal descriptivo. Se incluyeron los pacientes de edad igual o mayor a 65 años que ingresaron en el hospital desde el servicio de urgencias durante el último trimestre de 2009. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSSv15.0.

**Resultados:** Se incluyeron en el estudio 324 pacientes. Se identificaron 1176 (47%) prescripciones de riesgo en el 91% de los pacientes. La prescripción de riesgo más relevante fue la prescripción de medicamentos de alto riesgo (51.5% pacientes) que presentó una incidencia de error de 88/100 pacientes con medicamentos de alto riesgo, de los cuales en 68 pacientes fue grave. Los factores asociados a la presencia de error grave/moderado ocasionado por prescripciones de riesgo fueron tener enfermedad respiratoria crónica o diabetes y la polimedición. **Conclusiones:** Se deben priorizar actuaciones dirigidas a disminuir errores por medicamentos de alto riesgo.

### Risk prescriptions associated to treatment at home of the elderly patient when admitted to the hospital

#### Abstract

**Objective:** To determine the prevalence, the incidence of error, and the potential harm associated to particular prescriptions identified as a risk for medication error in the home treatment of elderly patients admitted to the hospital, as well as factors associated to their occurrence.

**Material and methods:** Cross-sectional, descriptive study. Patients aged 65 years and older, being admitted to the hospital from the emergency department in the last quarter of 2009. The SPSS software version 15.0 was used for the statistical analysis. **Results:** 324 patients were included in the study. 1,176 (47%) prescriptions were identified as risk prescriptions in 91% of the patients. The most relevant risk prescription was prescription of high-risk medications (51.5% patients) that accounted for an error incidence of 88/100 patients with high-risk medications, being severe in 68 patients. Factors associated to the occurrence of moderate/high risk error due to risk prescriptions were suffering from a chronic respiratory illness, diabetes or polymedication.

**Conclusions:** Actions aimed at decreasing the errors due to high risk medications should be prioritized.

#### PALABRAS CLAVE

Seguridad del paciente; Error medicación; Medicamento de alto riesgo; Tratamiento domiciliario; Anciano; Polimedicação

#### KEYWORDS

Patient safety; Medication error; High risk medication; Home-based treatment; Elderly; Polymedication.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carles424@hotmail.com (C. Iniesta-Navalón).

## Introducción

La transición asistencial entre el domicilio y el medio hospitalario puede generar ocasiones de error que en muchos casos llegan a producirse, causando problemas de salud que el paciente no tenía y que podrían ser evitados<sup>1,2</sup>. La probabilidad de que esto ocurra es mayor en pacientes ancianos, con frecuencia polimedicados y con patologías de base que pueden agravar las consecuencias de dichos errores<sup>3,4</sup>. Se puede afirmar, por tanto, que el paciente anciano que ingresa en el hospital debe ser visto como un paciente potencialmente de riesgo, que requiere especial atención, de manera si puede ser sistematizada.

Numerosos organismos e instituciones, entre los que se encuentra el Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP), han emitido recomendaciones para prevenir errores de medicación, en particular los que mayor daño puedan producir<sup>5-7</sup>. Así, la confusión entre los nombres de los medicamentos por similitud de los mismos ha sido objeto de diversas publicaciones que advierten de aquellos nombres comerciales o principios activos que se pueden prestar a confusión<sup>8</sup>. También se ha puesto especial interés en la difusión de los denominados medicamentos de «alto riesgo» por la gravedad que suelen comportar los errores con este tipo de fármacos, urgiendo a la implantación de procedimientos para su manejo durante la hospitalización<sup>9</sup>. Otros factores que también contribuyen potencialmente al riesgo de error de medicación en esta transición asistencial son la dificultad de realización de la historia farmacoterapéutica al ingreso<sup>10</sup> y la necesidad de adaptar el tratamiento domiciliario al arsenal terapéutico disponible en el hospital.

Sin embargo, es necesario priorizar la atención en aquellas alertas con verdadera relevancia clínica<sup>11</sup> que, a nuestro juicio, serían las que señalaran situaciones frecuentes y habitualmente asociadas a una incidencia significativa de error, capaz de producir resultados negativos importantes sobre la salud del paciente.

El objetivo del presente estudio fue determinar la prevalencia de determinadas prescripciones sobre las que existen alertas de riesgo de error de medicación en el tratamiento domiciliario de pacientes ancianos que ingresan en el Hospital, así como la incidencia del posible error durante el ingreso y el daño potencial asociado. Como objetivo secundario se planteó determinar factores asociados a una mayor incidencia de error relacionado con prescripciones de riesgo.

## Material y métodos

Se realizó un estudio transversal descriptivo en un hospital general de referencia de Área de 350 camas. El periodo de estudio estuvo comprendido entre octubre-diciembre de 2009. Se incluyeron los pacientes mayores de 64 años que ingresaron en el hospital desde el servicio de

urgencias durante dicho periodo. Sobre la base del número de sujetos que cumplían los criterios de inclusión durante el último trimestre del año anterior (N = 1.350) y con el fin de obtener una precisión muestral del  $\leq 4,5\%$  se seleccionaron de forma aleatoria y prospectiva 324 sujetos.

Al ingreso hospitalario se analizaron los tratamientos domiciliarios de los pacientes incluidos en el estudio. Los datos demográficos y clínicos se obtuvieron de la historia clínica digital y los registros de diagnósticos codificados en el centro (CMBD) Para cada paciente se recogió el número de historia, la edad, el sexo, el diagnóstico al ingreso, las patologías de base, el número y tipo de medicamento, la dosis, la pauta posológica y la duración del tratamiento.

*Consideramos prescripciones de riesgo (PR) aquellas prescripciones que incluyen medicamentos de alto riesgo (MAR)<sup>9</sup>, medicamentos con nombres que se prestan a confusión (NMC)<sup>8</sup>, novedades terapéuticas sin aportación relevante (NTSAR)<sup>12</sup> y medicamentos no incluidos en la guía farmacoterapéutica del hospital para los que no se dispone de equivalente terapéutico (MNIG sin ET), que hacen referencia a los medicamentos no disponibles en el arsenal terapéutico del hospital y para los que no se dispone un equivalente terapéutico, y por tanto, presentan riesgo de discontinuidad al ingreso. Se consideró paciente polimedicado cuando tomaba al menos 5 medicamentos prescritos por un médico de forma crónica<sup>10</sup> (durante los tres últimos meses). Se consideró paciente pluripatológico aquél que cumpliera al menos dos criterios según la definición del grupo de expertos de la Consejería de Salud de Andalucía<sup>13</sup>.*

Se determinó la prevalencia de PR, la incidencia del posible error y la gravedad del daño potencial que podían producir dichas prescripciones de riesgo. Para ello se definió el tipo de error potencialmente asociado a cada una de las PR (tabla 1). *En el caso de los medicamento NTSAR sólo se determinó la prevalencia dada la dificultad encontrada por los autores para establecer tanto la incidencia como la gravedad del error potencial.* La gravedad potencial de dichos errores fue evaluada por un grupo de expertos utilizando el NCC MERP<sup>14</sup>, que los clasifica en: nivel 1, sin daño potencial (incluye las categorías A-C); nivel 2, requiere monitorización o intervención para prevenir el daño (incluye la categoría D); y nivel 3, daño potencial (incluye las categorías E-I). Se consideraron significativos aquellos errores clasificados como moderados-graves por dicha escala.

*Las variables analizadas fueron: asociadas a paciente (edad, sexo, enfermedad crónica y presencia de pluripatología) y a la farmacoterapia (tipo de medicamento y polimedicación).*

Se realizó un estudio estadístico descriptivo para las variables de interés. Para analizar qué factores estaban asociados a una mayor incidencia de error grave-moderado debido a las prescripciones de riesgo se realizó un análisis de regresión logística multivariante. Dicha regresión se realizó mediante la introducción de variables

**Tabla 1.** Error y daño potencial asociado a prescripciones de riesgo

	Prescripciones de riesgo en el tratamiento domiciliario	Definición de error	Daño potencial
1	Prescripciones de MAR	Discrepancias de conciliación	Valoración en función del tipo de fármaco y de la discrepancia
2	Prescripciones de NMC	Errores por confusión entre medicamentos con nombres similares	Valoración en función del fármaco sustituido y del sustituto
3	Prescripciones de MNIG	MNING sin ET mantenidos en la prescripción hospitalaria	Riesgo de discontinuidad. Valoración en función de cada fármaco
4	Prescripciones de NTSAR	No medido	Riesgo de mal uso del fármaco o de reacciones adversas desconocidas

MAR: medicamentos de alto riesgo; NMC: medicamentos con nombres que se prestan a confusión; MNIG: medicamentos no incluidos en la guía farmacoterapéutica del hospital; NTSAR: novedad terapéutica sin aportación relevante; MNIG sin ET: medicamentos no incluidos en la guía farmacoterapéutica del hospital para los que no se dispone equivalente terapéutico.

«paso a paso» hacia adelante. Se incluyeron en el análisis de regresión logística multivariante aquellas variables con significación estadística en el análisis de regresión logística univariante. Para todos los análisis se utilizó un nivel de significación de 0,05 y se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 15.0.

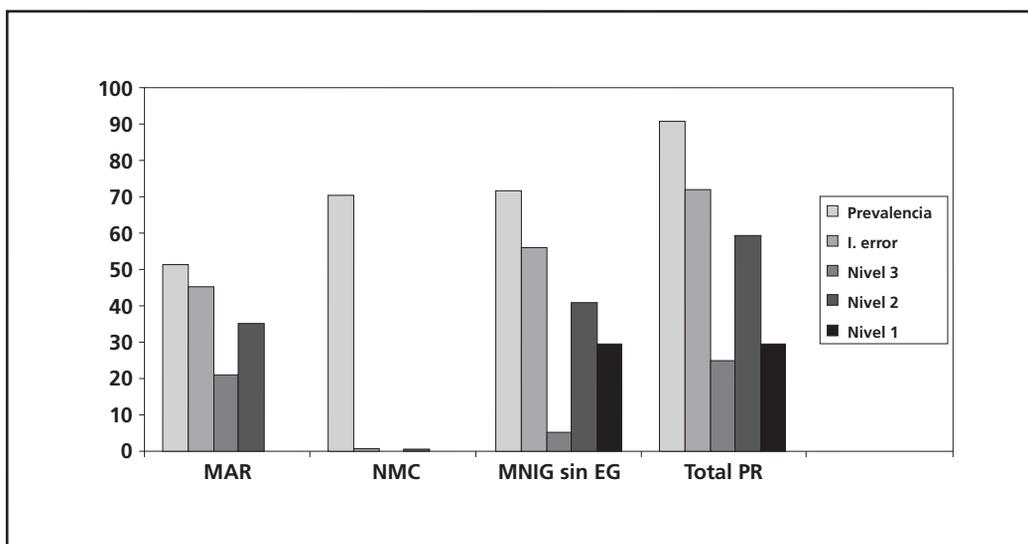
## Resultados

Se incluyeron en el estudio 324 pacientes, de los cuales el 53,4% eran mujeres. La edad media de la población de estudio fue de 78,3 años (rango: 65-96 años). El 46,6% de los pacientes eran pluripatológicos, siendo las patologías más prevalentes la diabetes, la obstrucción crónica al flujo aéreo (OCFA), la insuficiencia renal y la artrosis generalizada. En total se registraron 2502 prescripciones con una media de 7,7 (DE: 3,8) medicamentos por paciente. El 80,6 % de los pacientes tomaban 5 o más medicamentos.

Se detectaron 1176 PR (47,0%) en los tratamientos domiciliarios que afectaron al 91,0% de los pacientes. La media de PR por paciente fue de 3,6 (DE: 2,5). Del total de las PR el 23,9 % de las prescripciones correspondían a MAR (51,5% pacientes), 35,2% a NMC (70,7% pacientes), 2,1% a NTSAR (7,4% pacientes) y el 38,8% a MNIG (71,6% pacientes) (fig. 1).

La incidencia de error fue para los MAR de 88/100 pacientes con prescripciones de MAR, de los cuales en 68 pacientes fueron graves (nivel 3). En cuanto a los NMC la incidencia de error fue de 0.43/100 pacientes con este tipo de prescripciones, que corresponden a un sólo error de gravedad moderada (nivel 2) y de 78/100 pacientes con MNIG sin ET, de los cuales en 17 pacientes fue grave (nivel 3) (fig. 1).

En cuanto a los MAR los grupos terapéuticos con mayor número de errores detectados fueron los antidiabéticos orales y la insulina (58,8%), seguido de los antagonistas de la vitamina K (26,5%) y de los opiáceos (14,8%).



**Figura 1.** Prevalencia, incidencia de error y gravedad del daño potencial producido por las prescripciones de riesgo. Los resultados se refieren al total de pacientes con al menos una prescripción error del tipo representado. MAR: medicamentos de alto riesgo, NMC: medicamentos con nombres que se prestan a confusión, MNIG sin ET: medicamentos no incluidos en la guía farmacoterapéutica del hospital para los que no se dispone equivalente terapéutico, I. error: incidencia de error.

**Tabla 2.** Análisis de regresión logística de factores asociados a la presencia error potencial grave-moderado producido por prescripciones de riesgo

	Error potencial grave/moderado	
	Univariante*	Multivariante*
<b>Edad (años)</b>		
65-80 años	1,9 [1,2-3,0]	ns
80-96 años	Ref.	
<b>Sexo</b>		
Mujer	0,8 [0,5-1,3]	ni
Hombre	Ref.	
<b>Antecedentes patológicos†</b>		
Pluripatológico	4,2 [2,5-7,1]	ns
No pluripatológico	Ref.	
<b>Categorías pluripatología</b>		
Cardiopatía crónica	2,1 [0,9-4,7]	ni
Enf. Osteoarticulares, autoinmunes o IRC	1,9 [1,1-3,5]	ns
Enf. Respiratoria crónica	2,8 [1,5-5,4]	2,3 [1,1-4,6]
Enf. Neurológicas discapacitantes	1,5 [0,9-2,7]	ni
Arteropatía periférica sintomática o lesión visceral por diabetes	6,3 [3,4-11,8]	5,5 [2,9-10,5]
Enf. Hematológica, oncológica no subsidiaria de tratamiento activo	1,4 [0,8-2,4]	ni
<b>Número de medicamentos prescritos</b>		
≥ 5 medicamentos	5,0 [2,8-9,0]	4,3 [2,3-8,1]
< 5 medicamentos	Ref.	

Ref.: referencia, ns: sin significación estadística en el análisis multivariante; ni: no incluido en el análisis multivariante.

\* Consideramos variables con significación estadística aquéllas cuyos IC 5% no contienen el valor 1.

† Criterios de pluripatología según la definición del grupo de expertos de la Consejería de Salud de Andalucía.

Respecto a los NMC se detectó una confusión de Avandia® por Avidart®.

Los MNIG sin ET más prevalentes fueron adrenérgicos inhalados (61 casos), otros para obstrucción de vías respiratorias inhalados (39 casos), antidepresivos (23 casos) y antidiabéticos orales (19 casos).

Los factores asociados a la presencia de error grave/moderado ocasionado por prescripciones de riesgo fueron tener enfermedad respiratoria crónica o diabetes y la polimedicación (tabla 2).

## Discusión

Entre la población anciana que ingresa en el hospital, habitualmente polimedica, existe una alta prevalencia

de pacientes con prescripciones sobre las que existen advertencias de seguridad. Sin embargo, encontramos diferencias que pueden ayudar a seleccionar aquellas prescripciones sobre las que sería más eficiente mantener una vigilancia estrecha y sistemática. Cabe destacar la importante prevalencia de MAR y la elevada incidencia de errores graves asociados en contraste con los NMC, que aunque presentan mayor prevalencia, la incidencia de error encontrada a nivel de prescripción en el momento del ingreso prácticamente nula.

Las discrepancias de conciliación resultan, como en muchos otros estudios<sup>3,15</sup> un problema muy prevalente en dicha transición asistencial. Nuestros resultados coinciden con otros<sup>10,16</sup> en que si afectan a medicamentos clasificados como de Alto Riesgo el nivel de gravedad es alto. Cualquier actuación dirigida a disminuir este tipo de errores en la prescripción será, por tanto, adecuada. Coincidiendo con otros autores, pensamos por el contrario que los esfuerzos dirigidos a difundir listados de nombres similares de fármacos o a la implantación de medidas para reducir este problema debe ser enfocado a otras fases del proceso de utilización de medicamentos como la dispensación o administración<sup>17,18</sup> ya que en la fase de prescripción resultarán de antemano poco eficientes.

En cuanto a los medicamentos no disponibles en el arsenal terapéutico del hospital encontramos una prevalencia muy alta, que se reduce cuando valoramos el riesgo de discontinuidad en aquellos de los que no se dispone de equivalente terapéutico. La incidencia de error grave causado por este motivo es muy baja, sin embargo sería conveniente ampliar las guías de intercambio terapéutico para salvar con inmediatez este problema, así como agilizar los circuitos de adquisición cuando sea necesario.

Encontramos una pequeña pero considerable prevalencia de medicamentos NTSAR. No fue posible determinar la incidencia de potenciales errores asociados, dado el amplio abanico de posibilidades derivadas del potencial mal uso por falta de experiencia o de reacciones adversas desconocidas, sin embargo pensamos que conviene insistir en la precaución a la hora de prescribir dichos fármacos.

La polimedicación es un factor habitualmente asociado a una mayor incidencia de problemas relacionados con la medicación<sup>1,19</sup> lo que coincide con nuestros resultados. Por otra parte, tanto la diabetes como la insuficiencia respiratoria crónica han sido señaladas en la bibliografía como factores que aumentan el riesgo de errores o resultados negativos relacionados con la medicación<sup>1,20</sup>. Nuestros resultados refuerzan la necesidad de considerar a los pacientes que las padezcan con mayor riesgo de error de medicación.

Existen numerosos estudios que apuntan a la necesidad de prestar atención al tratamiento domiciliario del paciente anciano cuando ingresa, para evitar problemas relacionados con la medicación que con gran probabilidad pueden aparecer<sup>1,10,20</sup> sin embargo, no disponemos de evi-

dencia científica sobre la efectividad de determinadas medidas en la disminución de errores de medicación. Nuestros resultados aportan información sobre la dimensión real de los problemas estudiados, siendo un punto de partida para proponer mejoras en la revisión de los tratamientos domiciliarios al ingreso hospitalario de una manera eficiente y seleccionando a los pacientes con mayor riesgo.

### Financiación estudio

Este estudio cuenta con una beca de investigación concedida por la Fundación Caja Murcia y la Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia. Convocatoria Caja Murcia 2009. Referencia proyecto: FFIS/CM09/028.

### Declaración de publicación preliminar

Parte de los resultados de este estudio fueron presentados parcialmente como póster en el *56 Congreso Nacional de la SEFH* celebrado en Santiago de Compostela del 19 al 21 de octubre de 2011.

### Bibliografía

- Tomás S, Chanovas M, Roqueta F, Alcaraz J, Toranzo T, Grupo EVADUR-SEMES. EVADUR: eventos adversos ligados a la asistencia en los servicios de urgencias de hospitales españoles. *Emergencias*. 2010;22:415-28.
- Rozich JD, Resar RK. Medication Safety: One organization's approach to the challenge. *J Clin Outcomes Manage*. 2001;8:27-34.
- Delgado Sánchez O, Nicolás Picó J, Martínez López I, Serrano Fabiá A, Anoz Jiménez L, Fernández Cortés F. Errores de conciliación en el ingreso y en el alta hospitalaria en pacientes ancianos polimedicados. Estudio prospectivo aleatorizado multicéntrico. *Med Clin. (Barc)*. 2009;133:741-4.
- Lessard S, de Young J, Vazzana N. Medication discrepancies affecting senior patients at hospital admission. *Am J Health Syst Pharm*. 2006;63:740-3.
- Otero López MJ. Nuevas iniciativas para mejorar la seguridad de la utilización de los medicamentos en los hospitales. *Rev Esp Salud Pública*. 2004;78:323-39.
- Expert Group on Safe Medication Practices. Creation of a better medication safety culture in Europe: Building up safe medication practices. 2006. Disponible en: [http://www.coe.int/t/e/social\\_cohesion/socsp/Medication%20safety%20culture%20report%20E.pdf](http://www.coe.int/t/e/social_cohesion/socsp/Medication%20safety%20culture%20report%20E.pdf)
- Prácticas para mejorar la seguridad de los medicamentos de Alto Riesgo Ministerio de Sanidad y Consumo-ISMP España. Diciembre, 2007. Disponible en: <http://www.ismp-espana.org/ficheros/Practicas%20para%20mejorar%20la%20seguridad%20de%20los%20medicamentos%20de%20alto%20riesgo.pdf>
- Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos. Prevención de errores por confusión en los nombres de los medicamentos. [Citado 02-4-12]. Disponible: <http://www.ismp-espana.org/estaticos/view/58>
- Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos. Lista de medicamentos de alto riesgo. ISMP-España. Diciembre 2007. Disponible en: [http://www.ismp-espana.org/ficheros/medicamentos\\_alto\\_riesgo.pdf](http://www.ismp-espana.org/ficheros/medicamentos_alto_riesgo.pdf)
- Iniesta Navalón C, Urbietta Sanz E, Gascón Cánovas JJ, Madrigal de Torres M, Piñera Salmerón P. Evaluación de la anamnesis farmacoterapéutica realizada en el servicio de urgencias al ingreso hospitalario. *Emergencias*. 2011;23:365-71.
- Van der Sijs H, Aarts J, Vulto A, Berg M. Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry. *J Am Med Inform Assoc*. 2006;13:138-47.
- Evaluación de nuevos medicamentos. Servicio Murciano de Salud. [Citado 02-4-12]. Disponible en: <http://murciasalud.es/gftb.php?opt=novedades&idsec=474>
- Ramírez-Duque N, Ollero-Baturone M, Bernabeu-Wittel M, Rincon-Gomez M, Ortiz-Camunez MA, García-Morillo S. Características clínicas, funcionales, mentales y sociales de pacientes pluripatológicos. Estudio prospectivo durante un año en Atención Primaria. *Rev Clin Esp*. 2008;208:4-11.
- The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP). NCC MERP Index for Categorizing Medication Errors [Citado 05-4-12]. Disponible en: <http://www.nccmerp.org/pdf/indexColor2001-06-12.pdf>.
- Soler-Giner E, Izuel-Rami M, Villar-Fernández I, Real Campaña JM, Carrera Lasfuentes P, Rabanaque Hernández MJ. Calidad de la recogida de la medicación domiciliar en urgencias: discrepancias en la conciliación. *Farm Hosp*. 2011; 35:165-71.
- Cohen V, Jellinek SP, Likourezos A, Nemeth I, Paul T, Murphy D. Variation in medication information for elderly patients during initial interventions by emergency department physicians. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65:60-4.
- Anto B, Barlowa D, Osborne CA, Whittlesea C. Incorrect drug selection at the point of dispensing: a study of potential predisposing factors. *International Journal of Pharmacy Practice*. 2011;19:51-60.
- Otero López MJ, Martín Muñoz R, Sánchez Barba M, Abad Sazatornil R, Andreu Crespo A, Arteta Jiménez M, et al. Elaboración de una relación de nombres de medicamentos similares en los que se recomienda utilizar letras mayúsculas resaltadas. *Farm Hosp*. 2011; 35:225-35.
- Pastó-Cardona L, Masuet-Aumatell C, Bara-Oliván B, Castro-Cels I, Clopés-Estela A, Pàez-Vives F, et al. Estudio de incidencia de los errores de medicación en los procesos de utilización del medicamento: prescripción, transcripción, validación, preparación, dispensación y administración en el ámbito hospitalario. *Farm Hosp*. 2009;33:257-68.
- Iniesta Navalón C, Urbietta Sanz E, Gascón Cánovas JJ. Análisis de las interacciones medicamentosas asociadas a la farmacoterapia domiciliar en pacientes ancianos hospitalizados. *Rev Clin Esp*. 2011;211:344-51.

ORIGINALES

## Revisión del programa de déficit de somatropina en pediatría en el Hospital Universitario Virgen del Rocío

A. Lavaredas<sup>1\*</sup>, R. de la Puerta<sup>2</sup>, C. Álvarez del Vayo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Farmacia, Escola Superior de Saúde da Universidade do Algarve, Faro, Portugal.

<sup>2</sup>Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia de Sevilla, Sevilla, España. <sup>3</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

### Resumen

**Objetivo:** Elaborar una revisión del programa de déficit de somatropina aplicado en pediatría en el Hospital Universitario Virgen del Rocío, utilizando dos grupos de pacientes, los diagnosticados con déficit de esta hormona y los nacidos pequeños para edad gestacional, con la intención de evaluar su efectividad en el primer año de tratamiento.

**Método:** Realización de un estudio retrospectivo de la cohorte de pacientes en tratamiento con la hormona del crecimiento bajo los diagnósticos mencionados, con metodología observacional y transversal, a los cuales se aplicó un análisis estadístico con el programa *Statistical Package for Social Sciences*®.

**Resultados:** Tras inicio del tratamiento la velocidad de crecimiento y la talla aumentaron y la edad ósea se aproximó a la edad cronológica. En los dos grupos tratados, en el primer año de tratamiento fueron los pacientes del sexo femenino con edad comprendida entre los 0 a 12 años con déficit de la hormona del crecimiento que respondieron mejor a la terapéutica establecida.

**Conclusiones:** Pudimos observar que el tratamiento instituido se presentó altamente efectivo en ambos grupos de pacientes, permitiendo obtener un aumento favorable de estatura.

### PALABRAS CLAVE

Crecimiento; Evolución; Efectividad; Somatropina; Tratamiento.

### Programme review of somatropin deficit in pediatrics at the Hospital Universitario Virgen del Rocío

#### Abstract

**Object:** To develop a program review of somatropin deficit, applied in pediatrics at the Hospital Universitario Virgen del Rocío, using two groups of patients: the ones diagnosed with deficiency of this hormone, and those born small for gestational age, with the intention of evaluating its effectiveness in the first year of treatment.

**Method:** Attaining a retrospective study of the cohort of patients treated with growth hormone under the above diagnoses, with cross-sectional and observational methodology, to which we applied a statistical analysis with the *Statistical Package for Social Sciences*®.

**Results:** After the beginning of the treatment, the growth rate had increased and the bone age approximated to the chronologic age. In the two treated groups in the first year of treatment were the female patients aged between 0 to 12 years with a deficit of growth hormone who responded better to therapy.

**Conclusions:** We observed that the treatment instituted appeared highly effective in both groups of patients, allowing a favorable increase in height.

### KEYWORDS

Growth; Evolution; Effectiveness; Somatropin; Treatment.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: amlavaredas@gmail.com (A. M. Alcario Lavaredas).

## Introducción

El Sistema Endocrino y el Sistema Nervioso tienen la capacidad de regular y coordinar la actividad de, prácticamente, todos los órganos<sup>1,2</sup>. La somatropina es la denominada hormona del crecimiento humana (GH), que es un agente anabólico y anticatabólico, que estimula el crecimiento de los huesos largos e incrementa el número y el tamaño de las células musculares<sup>3,4</sup>.

El tratamiento con la GH se ha utilizado desde 1950 con la finalidad de originar un aumento de la talla final en niños y adolescentes, estando actualmente también disponible para el tratamiento de niños con talla baja secundaria<sup>3,5</sup>.

Para diagnosticar el hipocrecimiento, se evalúan las concentraciones de la GH, un factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) y de la proteína de unión IGF-1 tipo 3 (IGFBP-3) en la sangre y orina<sup>6,7</sup>. Además de la edad cronológica debe tenerse en cuenta la edad ósea (EO), que está relacionada con el grado de desarrollo esquelético y representa el tiempo potencial de crecimiento de un individuo. Una EO retrasada indica un buen pronóstico en cuanto a la talla final en niños con problemas de crecimiento<sup>3,8</sup>.

Las consecuencias a largo plazo del déficit aislado y vitalicio de la GH incluyen, además de una talla baja, una reducción proporcional de las dimensiones óseas y del volumen de la adeno-hipófisis, teniendo consecuencias negativas al nivel de la glándula tiroidea, útero, bazo y ventrículo izquierdo<sup>6</sup>.

En este estudio tan solo se consideraron los diagnósticos de déficit de la GH y niños nacidos pequeños para edad gestacional (PEG).

El diagnóstico de déficit de la GH es definido como la combinación de alteraciones auxológicas, clínicas, bioquímicas y metabólicas, por producción insuficiente de la GH, y consecuentemente, de IGF-1, que puede deberse a múltiples causas y puede asociarse a otras deficiencias de hormonas hipofisarias<sup>8,9</sup>. Un diagnóstico de déficit de la GH requiere una talla baja, o sea, inferior a 2 desviaciones estándar (SDS), con una velocidad de crecimiento (VC) inferior al percentil (P) 10 para su edad cronológica, durante un mínimo de 12 meses y un retraso de la EO superior a un año en relación a la edad cronológica<sup>3</sup>. Se requiere, aún, la falta de respuesta a dos pruebas farmacológicas de secreción de la GH<sup>10,11</sup>.

El término PEG se utiliza para describir un recién nacido cuyo peso y/o longitud al nacer es inferior a 2 SDS para su población de referencia. Tienen que conocerse la edad gestacional de los pacientes, peso, talla y perímetro craneoencefálico al nacer, además de conocer su población de origen<sup>13-15</sup>.

La dosis para tratamiento varía según la enfermedad de base y se calcula según el peso o la superficie corporal en caso de sobrepeso, suspendiéndose el tratamiento tras lograr el cierre del cartílago de crecimiento<sup>16-18</sup>.

El objetivo principal del trabajo consistió en comparar la efectividad del tratamiento con la GH en niños con dé-

ficit de la hormona y en niños nacidos PEG en el primer año de su aplicación.

## Método

El estudio se realizó en la consulta de seguimiento farmacoterapéutico del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen del Rocío.

La recogida de datos ocurrió desde el 1 de Febrero al 9 de Marzo del año 2011, incluyendo todos los pacientes que fueron a consulta de Endocrinología Pediátrica desde 2009 hasta la finalización del estudio, completando un período de dos años y tres meses de consultas.

La población en estudio fue constituida por todos los pacientes seguidos en el programa de déficit de somatropina en el Hospital Infantil del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Los datos fueron obtenidos a través del Sistema de Integración de Documentación Clínica Avanzada y por la gestión de la información clínica de las consultas de Endocrinología Pediátrica, realizándose un estudio retrospectivo de la cohorte de pacientes en tratamiento, con metodología observacional, transversal, con colección retrospectiva de datos.

Fueron incluidos todos los pacientes seguidos en régimen ambulatorio que tenían seguimiento en el Hospital Infantil y que habían recibido tratamiento con la GH durante su seguimiento, bajo el diagnóstico de déficit de la GH o PEG. Se excluyeron todos los pacientes que no estaban en los grupos arriba mencionados o que no presentaban un informe médico completo o padecían patologías que podrían influenciar la efectividad del tratamiento con la hormona.

Como variables dependientes del estudio se consideraron: edad, sexo, peso y talla al nacer, diagnóstico, duración del seguimiento y del tratamiento, talla y edad ósea al inicio y al final de la recogida de datos.

Como variables independientes del estudio se consideraron: patologías y fármacos concomitantes, factores de riesgo, antecedentes y entorno familiar, velocidad de crecimiento, hábitos alimentarios.

En cumplimiento de la Ley de Protección de Datos se identificó a cada paciente con un código numérico.

Los datos fueron analizados con el programa *Statistical Package for Social Sciences*<sup>®</sup>, versión 17, realizando una base de datos general a la cual se aplicó un análisis estadístico descriptivo a través dos tests no paramétricos: *chi-square* e correlación de *Pearson*.

## Resultados

Participaron en el estudio 117 pacientes, que fueron divididos en dos grupos, según su diagnóstico. El 68,4% (n = 80) de los pacientes presentaron déficit de la GH y 31,6% (n = 37) eran niños nacidos PEG.

### Características socio-demográficas

La distribución de los pacientes por diagnóstico y sexo es similar para ambos grupos y en la tabla 1 están descri-

**Tabla 1.** Datos socio-demográficos y clínicos de los pacientes en estudio en el momento del nacimiento

Diagnóstico	Edad	Desarrollo psicomotor	Hábitos tóxicos entorno familiar	Nivel socioeconómico
Déficit GH	11,98 (± 3,08)	Normal: 91,7% Retrasado: 8,3%	11,8%	Mediano/ bueno: 96,9% Bajo/ malo: 3,1%
PEG	10,51 (± 2,9)	Normal: 84,8% Retrasado: 15,2%***	32,3%*	Mediano/ bueno: 96,8% Bajo/ malo: 3,2%

Diagnóstico	Peso al nacer (g)	Talla al nacer (cm)	Semanas de gestión	Tipo de parto	Consanguinidad
Déficit de GH	2908,37	46,67	38,87	Normal: 79,5% Cesárea: 20,5%	Sí: 0% No: 100%
PEG	2257,51	44,43	38,41*	Normal: 68,7% Cesárea: 31,3%***	Sí: 0% No: 100%

Analises de *shi-square*: \*p < 0,05 \*\*\* p < 0,001.

tas algunas de sus características socio-demográficas. Tras el análisis estadístico, fue posible constatar una correlación estadísticamente significativa del retraso psicomotor con el peso al nacer (p < 0,001) en pacientes PEG y en el mismo grupo de pacientes se comprobó que el porcentaje de hábitos tóxicos fue estadísticamente significativo (p < 0,05) cuando se relacionó con el peso al nacer.

En pacientes PEG la presencia de enfermedades asociadas al problema de crecimiento tuvo una correlación estadísticamente significativa (p < 0,05) con la talla al nacer.

**Datos clínicos al nacer**

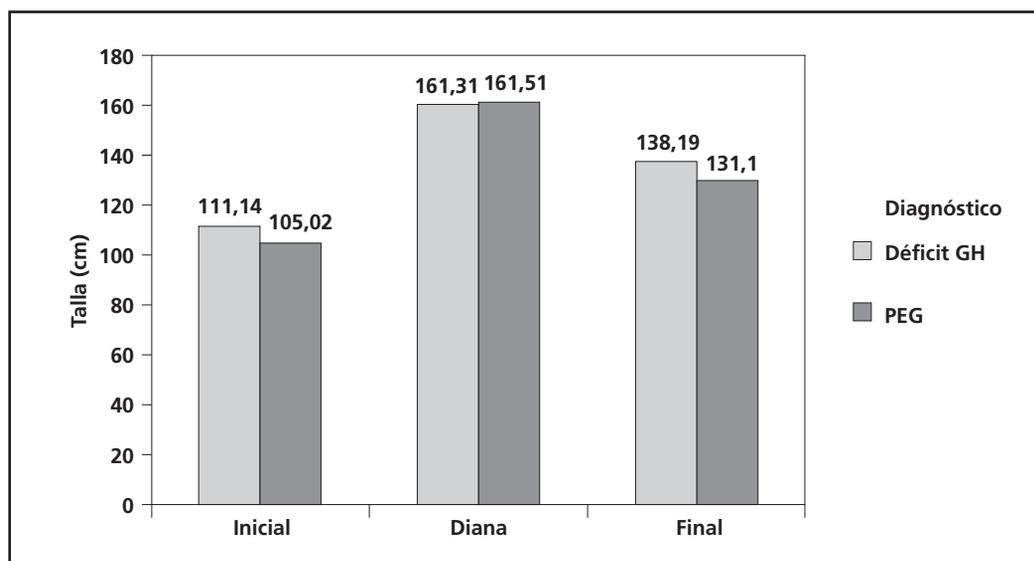
En la tabla 1 pueden verse resumidos los datos clínicos de los pacientes al nacer. En pacientes PEG, la relación semanas de gestación y talla al nacer es estadísticamente

significativa (p < 0,05). Estos pacientes revelaron un tamaño inferior al de la restante población, motivo por el cual son catalogados de «pequeños para edad gestacional» juntamente con el peso bajo. Considerando el tipo de parto, se obtuvo una relación estadísticamente significativa cuando relacionada con la talla al nacer (p < 0,001). Llama la atención que los pacientes nacidos por cesárea nacen más pequeños que los nacidos de parto natural.

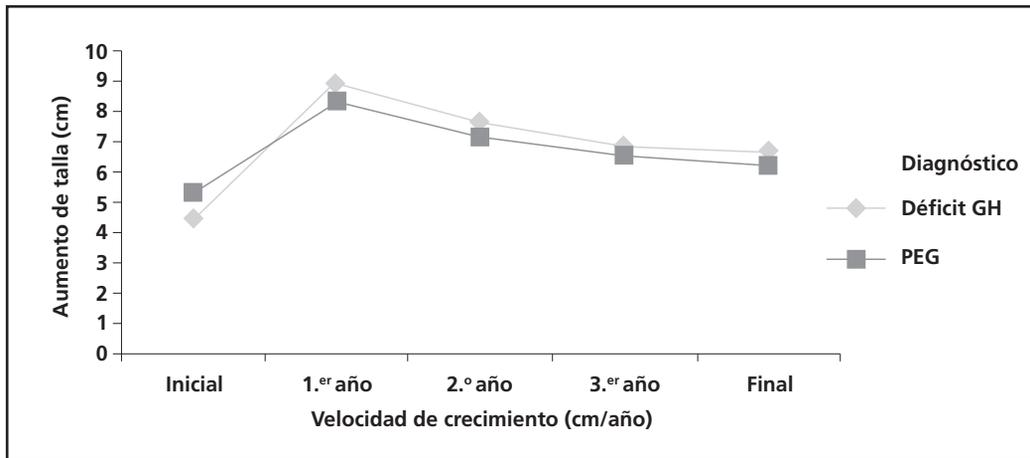
**Evaluación diagnóstica durante el seguimiento**

*Talla*

En la figura 1 puede observarse la evolución de talla de los pacientes de ambos grupos, con una evolución muy positiva.



**Figura 1.** Relación entre talla al inicio y al final del estudio en los pacientes sometidos a tratamiento con la GH, comparada a su talla diana.



**Figura 2.** Velocidad media de crecimiento de los pacientes en tratamiento con la GH.

### Edad ósea

Inicialmente, en pacientes con déficit de la GH, el retraso en la edad ósea (EO) variaba entre uno y dos años y en pacientes PEG, la mayoría tenía un retraso de 1 año para el mismo parámetro.

En la EO medida en la última consulta, en pacientes con déficit de la GH, en el 3,7% de los casos era concordante con la edad cronológica y en los pacientes PEG en el 37,5% de los casos la EO era concordante con la edad cronológica, incluso el 12,5% de los pacientes presentaba un adelanto de EO que podía superar un año a su edad cronológica.

### Velocidad de crecimiento

En ambos grupos de pacientes ocurrió un aumento favorable en la velocidad de crecimiento (VC) desde la institución del tratamiento (figura 2). En el primer año de tratamiento los pacientes que respondieron mejor al tratamiento fueron los pacientes pre-pubertad (0-12 años), siendo el sexo femenino con déficit de la GH aquel que alcanzó mayor velocidad de crecimiento.

### Efectividad del tratamiento

Comparando la VC de los pacientes en el primer año de tratamiento con las curvas de crecimiento para la población española de los cero a los dieciocho años de edad, puede decirse que el crecimiento fue muy favorable, donde el porcentaje de pacientes con crecimiento superior al percentil 50 fue de cerca del 90% para ambos grupos. Solamente en el 7,4% de los pacientes con déficit de la GH y en el 6,9% en pacientes PEG se verificaron resultados inefectivos, una vez que la VC inicial se presentaba exactamente igual o poco superior a la VC durante el tratamiento.

## Discusión

Tras el inicio del tratamiento con la GH puede verse que la evolución de talla es muy notable y semejante en

los dos grupos, con un aumento que ronda los 26-27 cm. También se produjo un adelanto de la EO, llevando a que la VC disminuya gradualmente, manteniéndose siempre superior a la VC inicial.

La VC que caracterizó a los grupos en estudio está de acuerdo con el comportamiento de la población en general sometida a tratamiento con la GH<sup>3,13</sup>. No observamos diferencias significativas entre los dos grupos en estudio en cuanto a los parámetros VC y efectividad del tratamiento.

En la actualidad, se mantiene siempre el mismo esquema de tratamiento, sin tener en cuenta los diferentes grados de sensibilidad individual a la hormona<sup>11</sup>. Contrariamente a lo referido, los resultados obtenidos en el estudio son muy positivos y con resultados altamente efectivos, permitiendo a los pacientes con problemas de crecimiento un aumento de estatura considerable.

## Agradecimientos

Mi agradecimiento al Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen del Rocío por la disponibilidad para la realización de este estudio y el permiso para obtener acceso a los datos clínicos de los pacientes.

## Bibliografía

1. Rang & Dale. Farmacología. 6<sup>TM</sup> Edição. Rio de Janeiro: Elsevier Editora; 2007.
2. Seeley RR, Stephens TD, Tate P. Anatomía & Fisiología. 6<sup>TM</sup> edição. Loures: Lusociência; 2003.
3. Oliver J, Guillén L. Manual de Endocrinología Pediátrica. 1<sup>ª</sup> edición. Madrid: Ergon; 2010.
4. Jaury R, Kain J, Mericq V, Rojas J, Corvalán C. Nutrition, child growth, and chronic disease prevention. *Annals of Medicine*. 2008; 40(1):11-20.
5. Kuroiwa T, Okabe Y, Hasuo K, Yasumori K, Mizushima A, Masuda K. Magnetic Resonance imaging of pituitary dwarfism. *AJNR*. 2011; 12:161-4.
6. Oliveira C, Pereira R, Filho J, Oliveira M. Consequências a longo prazo da deficiência de hormona do crescimento. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008; 52/5.

7. Salvatori R, Aguiar-Oliveira M, Monte V, Hedges L, Santos N, Pereira R. Detection of a recurring mutation in the human growth hormone releasing hormone receptor gene. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002; 57:77-80.
8. Geffner M, Dunger D. Future directions: growth prediction models. *Hormone Research*. 2007; 68 Supl 5:51-6.
9. Silva S, Sá L, Lengyel A. GH-relina e Secretagogos da Hormona de Crescimento: modulação da secreção da hormona de crescimento e perspectivas terapêuticas. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008; 52/5.
10. Custódio R, Júnior C, Oliveira M. Fisiologia do eixo GH- Sistema IGF. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52:717-25.
11. Barbosa J. Qualidade de vida na deficiência isolada e genética da hormona do crescimento (GH). Efeitos da terapia de reposição com o GH. Dissertação. Sergipe: Universidade Federal de Sergipe, 2007.
12. Growth Hormone Research Society. Consensus: critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: statement from the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1868-70.
13. Siguero J, Valle M. Indicaciones actuales de la hormona de crecimiento en pediatria. *Jano*; 2008.
14. Dahlgren J, Wikland K. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *Pediatrics Research*. 2005;57(2):216-22.
15. Bridges N. New indications for growth hormone. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2005;90:ep7-9.
16. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocrinology Rev*. 2007;28(2):219-51.
17. Dahlgren J, Wikland K. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *Pediatrics Research*. 2005;57(2):216-22.
18. Francis Z, Koelega A. Growth Hormone Therapy for Children Born Small for Gestational Age: Height. *Pediatrics*. 2005;115:e458.

## CASOS CLÍNICOS

### **Autólisis por ingesta masiva de metformina (85 g): acidosis láctica seguida de rabdomiolisis con daño cardiaco fatal**

### ***Suicide due to massive ingestion of metformin (85 g): lactic acidosis followed by rhabdomyolysis with fatal heart damage***

L. Sánchez-Rubio Ferrández\*, S. Martínez Iturriaga, M<sup>a</sup> F. Hurtao Gómez y R. Apiñaniz Apiñaniz

*Servicio de Farmacia, Hospital San Pedro, Logroño (España).*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lsanchez@riojasalud.es (L. Sánchez-Rubio Ferrández).

Recibido el 29 de septiembre de 2012; aceptado el 23 de enero de 2013.  
DOI: 10.7399/FH.2013.37.2.383

## Introducción

La metformina es una biguanida derivada de guanidina ampliamente utilizada en el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo II.

Sus efectos adversos son principalmente digestivos (diarrea, flatulencia, vómitos, anorexia)<sup>1</sup>. También están descritas mialgias, no así rabdomiolisis. Es particularmente destacable por su baja frecuencia de presentación pero potencial gravedad, la acidosis láctica, que conlleva una mortalidad entre 50-80%<sup>2</sup>.

El mecanismo por el cual la metformina se asocia con acidosis láctica no se conoce con detalle. Se sabe que se acumula en intestino conduciendo a un aumento en la producción de lactato y además reduce su metabolismo mediante inhibición de la piruvato carboxilasa, lo que hace disminuir el pH sanguíneo. A nivel hepático, se reduce la utilización de glucosa y aumenta la producción de lactato<sup>3</sup>.

La metformina puede causar acidosis láctica letal en casos de sobredosificación voluntaria con fines autolíticos e incluso en pacientes en tratamiento con dosis terapéuticas<sup>4</sup>, especialmente en sujetos con insuficiencia renal,

debido a que se excreta principalmente por riñón. Sin embargo, la mortalidad no se relaciona con los niveles sanguíneos de lactato o metformina<sup>3</sup>.

## Descripción del caso

Varón de 24 años sin patologías previas que acude al Servicio de Urgencias tras haber ingerido voluntariamente 85 g de metformina (100 comprimidos de Metformina Pensa<sup>®</sup> 850 mg), además de 28/1,75 g de amoxicilina/clavulánico, 0,56 g de omeprazol, 1,2 g de ibuprofeno y 2,6 g de paracetamol.

A su llegada al hospital se encuentra consciente, hemodinámicamente estable presentando una acidosis leve (pH 7,35) con un valor de lactato de 24 mg/dl y una función renal conservada con una creatinina de 1,33 mg/dl.

A las pocas horas del ingreso presenta agitación psicomotriz y alteración de los parámetros analíticos: glucosa 35 mg/dl, creatinina 2,52 mg/dl, pH 6,96, lactato 180 mg/dl, bicarbonato 5 mmol/l y saturación de oxígeno (SatO<sub>2</sub>) 60%. Las enzimas cardíacas también están aumentadas: creatin-kinasa (CK) 319 U/l y mioglobina 408 ng/ml.

La determinación del nivel de metformina en suero es de 749,9 mcg/ml (valores tóxicos: > 5 mcg/ml).

Ante la gravedad del cuadro se decide ingresar al paciente en la Unidad de Medicina Intensiva (UMI) donde se le administran 400 mEq de bicarbonato sódico, 250 ml de cloruro sódico 0,9%, Gelafundina<sup>®</sup> (gelatina succinato, cloruro sódico e hidróxido sódico) y glucosa en perfusión continua a diferentes concentraciones para mantener las glucemias dentro de la normalidad.

Durante la colocación de una vía central subclavia, presenta de forma brusca una parada cardiorrespiratoria que revierte tras masaje cardíaco y administración de drogas vasoactivas (noradrenalina 4 mcg/kg/min, dopamina 10mcg/kg/min y dobutamina 10 mcg/kg/min). Posteriormente, se intuba y se conecta a ventilación mecánica (SatO<sub>2</sub> 65%). El valor de creatinina en este momento es de 3,3 mg/dl y el paciente se encuentra en fracaso renal anúrico, por lo que se inicia hemodiafiltración venovenosa continua (HDFVVC) a un flujo de 120 ml/h.

A pesar de las sucesivas cargas con bicarbonato realizadas, persiste la acidosis con pH 6,95, lactato >180 mg/dl, bicarbonato 8 mmol/L, además de una importante hipernatremia (sodio 168 mmol/L). Para intentar corregir los altos niveles de sodio, se solicita al Servicio de Farmacia la

elaboración de un líquido de diálisis con menor aporte de sodio del que presentan los preparados comercializados (Dialisan®). El resultado de la intervención permite mantener los niveles de sodio dentro de la normalidad (143 mmol/l).

En una toma de temperatura rutinaria se detecta una hipotermia de 35°C.

A partir del segundo día de ingreso en UMI, el paciente presenta una mejoría progresiva de la analítica con corrección de la acidosis (pH 7,37, lactato 79 mg/dl, bicarbonato 25 mmol/L). El tratamiento con HDFVVC y la administración de bicarbonato muestra ser efectivo (tabla 1) aunque persiste la situación de fallo renal. Además se aprecia un empeoramiento importante de las enzimas cardíacas (CK 22.236 U/l, mioglobina 16.908 ng/ml y troponina T 2,08 ng/ml) y en el ecocardiograma se objetiva un derrame pericárdico y pleural.

En el cuarto día post-ingreso en UMI, durante una maniobra de extubación por obstrucción del tubo endotraqueal, presenta un vómito abundante y un episodio de broncoaspiración. Como consecuencia, sufre bradicardia extrema por lo que se administra 1 mg de atropina, 9mg de adrenalina, 100 mEq de bicarbonato, gluconato cálcico, noradrenalina a dosis altas y sobrecargas de volumen. Se realiza masaje cardíaco y a los 4 minutos recupera pulso, apareciendo deterioro neurológico, hemodinámico y respiratorio. A las pocas horas, presenta de forma súbita ensanchamiento del segmento QRS sin respuesta a reanimación cardiopulmonar, certificándose el éxito.

## Discusión

La acidosis láctica asociada a toxicidad por metformina es descrita en la literatura médica bajo el contexto de diabetes aunque en nuestro caso se trata de una intoxicación voluntaria en un paciente sano con fines autolíticos. Las cifras de mortalidad descritas en estos casos oscilan en torno al 80%<sup>5</sup>. Revisando la bibliografía relativa a este efecto adverso se ha hallado como cifra máxima de intoxicación 63 g de metformina<sup>4</sup>, inferior a los 85g que ingirió nuestro caso; aunque el paciente sobrevivió a una acidosis de 7,06 tras una corrección con hemodiálisis de bicarbonato. No obstante hay descritos casos mortales con ingestas de metformina de 50g y 35g.

Los niveles plasmáticos de metformina no siempre están disponibles; así en el caso de la intoxicación con 63 g no se hizo la determinación, pero sí se han encontrado referenciados 70,4 mg/l<sup>2</sup>, 188 mg/l en un caso letal<sup>6</sup> y 191 mg/l en un paciente que fue tratado exitosamente con HDFVVC<sup>7</sup>. La determinación del nivel en nuestro paciente mostró una cifra de 749,9 mg/l, ostensiblemente superior a todas las referencias encontradas. No obstante la metformina fue eliminada con técnicas de diálisis y la acidosis corregida a partir del segundo día como se ha descrito anteriormente. El fallecimiento sobrevino consecuencia del desarrollo de rabdomiolisis, y el aumento progresivo de la CK (más de 100 veces por encima del límite superior normal) fue indicativo de este hecho.

La metformina puede acumularse en diversos tejidos y alcanzar niveles incluso por encima de los plasmáticos, tiene cinética tricompartmental, y a nivel de músculo actúa incrementando la sensibilidad a insulina, mejorando la captación de glucosa periférica.

Cabe además destacar que la metformina carece de efecto hipoglucemiante al presentar un mecanismo de acción que no estimula la producción de insulina, como aparece descrito en ficha técnica. Sin embargo en este paciente, llegaron a determinarse glucemias en sangre de 35 mg/dl, hecho también singular, ya que en la bibliografía no se recoge en ningún caso dicho efecto adverso con dosis de metformina de hasta 85 g.

La etiología de la rabdomiolisis en nuestro paciente puede ser multifactorial. Además de los altos niveles de metformina en sangre, y presumiblemente en músculo, también presenta otras potenciales causas que incluyen hipotensión, hipotermia y acidosis láctica<sup>3</sup>. No se ha encontrado apenas información de la asociación metformina-rabdomiolisis, aunque sí con fenformina<sup>8</sup>. Hay un caso descrito de un paciente de 46 años que ingirió 56 g de metformina, desarrolló acidosis láctica, síndrome compartimental y rabdomiolisis que precisó amputación de una pierna por encima de la rodilla<sup>2</sup>.

Otros factores que pueden haber contribuido a la toxicidad de la metformina son los fármacos concomitantes administrados en el intento autolítico. La amoxicilina/clavulánico no guarda relación, pero el paracetamol ocasiona acidosis metabólica en casos de sobredosificación, el ibuprofeno puede dar lugar a insuficiencia renal, que es un factor de riesgo para la rabdomiolisis, y con el omeprazol aparecen descritas mialgias en ficha técnica. Desconocemos si las dosis ingeridas de dichos fármacos se consideran suficientes para potenciar los efectos antes mencionados.

El tratamiento de la acidosis láctica asociada a metformina consiste en la diálisis con bicarbonato para eliminar el lactato y corregir el pH. Entre los efectos secundarios de la administración de bicarbonato endovenoso se encuentran: sobrecarga de sodio, alcalosis metabólica de rebote y alteraciones en las cifras de potasio y calcio séricos<sup>2,5</sup>. Nuestro paciente, tras las sucesivas cargas de bicarbonato presentó una hipernatremia de 168 mmol/l.

**Tabla 1.**

Horas tras inicio de HDFVVC	Lactato (mg/dl)	Bicarbonato (mmol/L)	pH	Creatinina (mg/dl)
0	180	5	6.96	2.52
12	> 180	5	6.86	3.43
24	> 180	5	6.90	3.32
48	79	25	7.37	2.68
72	23	26	7.33	2.74
96	14	25	7.29	2.67

La contribución del Servicio de Farmacia consistió en la adaptación del líquido de diálisis a la condición clínica del paciente. El Servicio de UMI solicitó un líquido similar al utilizado (Dialisan® Fórmula BG2D 5.000 ml: 140 mEq/l sodio, 2 mEq/l potasio, 3,5 mEq/l calcio, 1 mEq/l magnesio, 3 mEq/l lactato, 111,5 mEq/l cloro, 32 mEq/l bicarbonato) con menor contenido en sodio (dos concentraciones: 112 mEq/l y 125 mEq/l). En cabina de flujo laminar horizontal, utilizando técnica aséptica, se extrajeron 1.300 ml del compartimento grande de la solución de Dialisan®, y se añadió cloruro potásico, bicarbonato sódico y agua estéril hasta conseguir una concentración final de sodio de 112 mEq/l (25 litros). Posteriormente se realizó otra preparación extrayendo 700ml del compartimento grande, y suplementando con electrolitos hasta concentración final de 125 mEq de sodio (25 litros). Con la nueva solución se continuó la HDFVVC normalizándose el sodio (143 mmol/l). A las 24 h, se corrigió la acidosis.

Como conclusión diremos que dada la escasa unión de metformina a proteínas plasmáticas, la HDFVVC y las soluciones con bicarbonato han demostrado ser eficaces para lograr su aclaramiento en casos de sobredosificación, permitiendo además la corrección de la acidosis<sup>2</sup>.

En nuestro caso, la remisión de la acidosis fue completa, alcanzándose cifras de lactato, pH y bicarbonato en sangre dentro de los valores normales. Sin embargo, el daño cardiaco colateral fue irreversible siendo la principal causa del fallecimiento.

La reacción adversa, en este caso por abuso con resultado de muerte, fue notificada al centro autonómico de farmacovigilancia.

## Bibliografía

1. Sánchez-Rubio Ferrández J, Manteiga Riestra E, Martínez González O. Acidosis láctica grave inducida por metformina. Farm Hosp. 2007; 31(1): 67-72.
2. Holanda Peña MS, Suberviola Cañas B, González Castro A, Marco Moreno JM, Ugarte Peña P. Acidosis láctica grave asociada a intoxicación por metformina. Nutr Hosp. 2007;22(1):124-5.
3. Galea M, Jelacin N, Bramham K, White I. Severe lactic acidosis and rhabdomyolysis following metformin and ramipril overdose. Br J Anaesth. 2007;98:213-5.
4. Gjedde S, Christiansen A, Pedersen SB, Rungby J. Survival following a metformin overdose of 63 g: A case report. (serial online) 2003 Agosto [citado 13 Junio 2012]; 93(2):98-99. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1034/j.1600-0773.2003.930207.x/pdf>.
5. Heaney D, Majid A, Junor B. Bicarbonate haemodialysis as a treatment of metformin overdose. Nephrol Dial Transplant. 1997; 12: 1046-7.
6. Nisse P, Mathieu-Nolf M, Deveaux M, Forceville X, Combes A. A fatal case of metformin poisoning. J Toxicol Clin Toxicol. 2003; 41:1035-6.
7. Panzer U, Kluge S, Kreyman G, Wolf G. Combination of intermittent haemodialysis and high-volume continuous haemofiltration for the treatment of severe metformin-induced lactic acidosis. Nephrol Dial Transplant. 2004; 19:2157-8.
8. Yumul R, Steen SN, Osibamiro-Sedum A, Windokun A, Sapien R. Rhabdomyolysis: a historical review with two illustrative cases. TraumaCare. 2004;14:143-7.

## Doxiciclina y octreótido en el manejo de linforragia cervical: a propósito de un caso fallido

### *Doxycycline and octreotide in medical management of cervical lymphorrhagia: due to a failed case*

V. Martínez-Santana\*, T. Sánchez-Sánchez y A. M. López-González

Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vmartinez1@hotmail.com (V. Martínez Santana)

Recibido el 26 de septiembre de 2012; aceptado el 23 de enero de 2013.

DOI: 10.7399/FH.2013.37.2.401

## Introducción

La linfa es un líquido claro opalescente que procede del líquido intersticial y que es transportado por los vasos linfáticos. Microscópicamente consta de una porción líquida con quilomicrones y otra celular con linfocitos. El

conducto torácico representa el tronco colector en el que confluyen la mayoría de los vasos linfáticos, y termina en el confluente venoso yugulosubclavio izquierdo<sup>1</sup>.

La linforragia es una complicación infrecuente, presente en el 1-2,5% de los pacientes sometidos a disección cervical. Normalmente se asocia a desnutrición y formación de fístulas. La clave está en la reducción del flujo del quilo, permitiendo así el cierre espontáneo de la fístula<sup>2</sup>. El quilo es un fluido formado por linfa y lípidos emulsionados que se produce en el intestino delgado como producto de la digestión de alimentos ricos en grasas.

En el tratamiento de la fístula quilosa, lo primero es poner al paciente en decúbito a 45°, colocar un drenaje espirativo y un vendaje compresivo en la zona quirúrgica<sup>3</sup>. También se recomienda administrar aportes nutricionales como nutrición parenteral total (NPT); sin embargo, en ocasiones estas medidas no son suficientes y se requiere emplear fármacos como octreótida<sup>2</sup> o tetraciclina<sup>1</sup>, opción respaldada por datos que sugieren su capacidad de reducción del drenaje del fluido linfático.

## Descripción del caso

Varón de 59 años al que se le realiza en marzo de 2010 hemilaringuectomía derecha por carcinoma epidermoide

en cuerda vocal derecha. Dos años después se realiza un vaciamiento cervical funcional ganglionar derecho por metástasis. En el acto quirúrgico se observa la salida de secreción linfática que se repara mediante ligadura del conducto linfático. Tras la cirugía el paciente ingresa en la Unidad de Hospitalización de Otorrinolaringología.

Una vez ingresado se detecta en la botella del redón 0,05 l de líquido opalescente y se le retira el redón para colocar el drenaje de tejadillo. A las 48 y 72 horas de la intervención se recoge en la bolsa de drenaje 0,48 y 0,62 l, respectivamente, a pesar del vendaje compresivo, posicionamiento del paciente a 45° y modificaciones nutricionales.

Una semana después de la intervención se comienza la administración de NPT y el drenaje de linfa recogido es de 0,45 l. Durante la semana 2, el drenaje desciende a 0,23 l. Sin embargo, se produce un empeoramiento y el drenaje alcanza un máximo de 0,6 l. Ante la mala evolución del paciente, el Servicio de Otorrinolaringología decide consultar al Servicio de Farmacia la administración de somatostatina y/o doxiciclina.

En la literatura científica hay varios casos publicados sobre el uso de somatostatina (o análogos) o doxiciclina en pacientes con linforragia cervical secundaria a un procedimiento quirúrgico. En casos publicados como el de Co kun et al.<sup>4</sup> los autores posicionan somatostatina y sus análogos en el mismo lugar terapéutico; por ello desde el Servicio de Farmacia Hospitalaria se propone la utilización de octreótida.

El paciente comienza tratamiento con doxiciclina y octreótida de forma concomitante; 0,4 g de doxiciclina al día mediante infiltración local, y 0,0001 g de octreótida cada 8 horas por vía subcutánea. A las 24 h del inicio del tratamiento, el volumen de drenaje desciende a 0,16 l, aunque vuelve a aumentar a 0,39 l al día siguiente. El volumen de drenaje desciende, por lo que se retira el drenaje de tejadillo y se suspende tratamiento con doxiciclina, manteniendo tratamiento con octreótida.

El paciente continúa con NPT, con seguimiento por el Servicio de Endocrinología y por el Servicio de Nutrición y Dietética. Asimismo, continúa con vendaje compresivo, que permanece limpio. Dada la buena evolución del paciente, se suspende la cirugía reparadora prevista.

A los 5 días de suspender el tratamiento con doxiciclina y retirar el drenaje de tejadillo, se evidencia inflamación e induración en el cuello, aunque sin molestias aparentes. Tras observar al paciente durante 2 días, con pérdidas de linfa aproximadas de 0,1 l diarios, se decide reiniciar tratamiento con doxiciclina, aunque esta vez 0,3 g al día. El tratamiento con octreótida se mantiene, aunque se modifica la frecuencia de administración a 2 veces al día.

El líquido extraído se mantiene en 0,06 l diarios durante una semana. Al verificar que la linforragia no remite, se suspende el tratamiento con doxiciclina y se prescribe una pauta descendente para octreótida, para acabar interviniendo quirúrgicamente al paciente a la semana de haber suspendido octreótida, mediante cervicotomía y colgajos pectorales.

## Comentario

El uso de doxiciclina y somatostatina (u octreótida) para el cierre de fístulas cervicales se reduce a la experiencia de pocos casos. En otras localizaciones, sin embargo, la evidencia es superior. Un ensayo clínico<sup>5</sup> analiza el uso de octreótida en linforragia axilar, encontrando diferencias estadísticas con el grupo control y sugiriendo la posible utilidad del fármaco en diferentes linforragias. A nivel cervical, destaca el caso publicado por Valentine et al.<sup>7</sup>, en el que se trata a una paciente con un drenaje de 2 l al día con octreótida 0,00005 -0,0001 g intravenoso tres veces al día, con la consiguiente reducción del drenaje a 0,2 l al día. En el mismo artículo se comenta el caso de otro paciente tratado con 0,00005 g de octreótida por vía subcutánea tres veces al día, con el que se alcanzó el cierre de la fístula tras 14 días de tratamiento. Escolán et al.<sup>1</sup> publicaron el caso de una paciente tratada con doxiciclina 0,1 g cada 3 días. La linforragia remitió en 5 días. Kassel et al.<sup>8</sup> también emplearon la escleroterapia con tetraciclina, con resultados favorables. Por otro lado, Van Gossum et al.<sup>6</sup> describen dos casos de fracaso terapéutico de octreótida en linforragia torácica.

El presente caso pone de manifiesto que, contrario a lo que ocurre en el caso de la linforragia axilar<sup>5</sup>, el tratamiento farmacológico de la linforragia cervical no siempre tiene resultados favorables. La utilización de doxiciclina y octreótida no está rigurosamente contrastada mediante estudios aleatorizados pero pudiera ser una alternativa para evitar la reintervención en algunos pacientes; aunque no en todos, lo cual sería interesante evaluar con el fin de evitar la prolongación de la estancia hospitalaria y complicaciones asociadas a la demora de la cirugía.

## Bibliografía

1. Escolán Gelos A, Bori Aiguabella MA, El Uali Abeida M, Estropá Torres M. Linforragia cervical después de un vaciamiento cervical izquierdo. O.R.L. ARAGON. 2009;12(1):28-3.
2. López Otero MJ, Fernández López MT, Outeiriño Blanco E, Álvarez Vázquez P, Pinal Osorio I, Iglesias Diz D. Neck chylous fistula: conservative treatment. Nutr Hosp. 2010 dic;25(6):1041-4.
3. Sicilia Gutiérrez MA, Capitán Cañadas LM, Martínez-Villalobos Castillo S, Fernández Solís J, Sánchez López D, Valencia Laseca E. Linforragia cervical derecha: A propósito de un caso. Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac. 2004;25:361-5.
4. Co Kun A, Yildirim M. Somatostatin in medical management of chyle fistula after neck dissection for papillary thyroid carcinoma. Am J Otolaryngol. 2010 oct;31(5):395-6.
5. Carcoforo P, Soliani G, Maestroni U, Donini A, Inderbitzin D, Hui TT, et al. Octreotide in the treatment of lymphorrhea after axillary node dissection: a prospective randomized controlled trial. J Am Coll Surg. 2003 Mar;196(3):365-9.
6. Van Gossum A, Stefanidis C, De Franquen P. Lack of effect of somatostatin and analogues in lymphorrhagia from ruptured thoracic duct. Lancet. 1992 Feb 22;339(8791):491-2.
7. Valentine CN, Barresi R, Prinz RA. Somatostatin analog treatment of a cervical thoracic duct fistula. Head Neck. 2002 ago;24(8):810-3.
8. Kassel RN, Havas TE, Gullane PJ. The use of topical tetracycline in the management of persistent chylous fistulae. J Otolaryngol. 1987 jun;16(3):174-8.

## Uso combinado de anticuerpos antidigoxina y plasmaféresis en un paciente intoxicado con digoxina y con insuficiencia renal

### *Combination treatment with digoxin antibodies and plasmapheresis for the management of digoxin toxicity in a patients with renal failure*

I. Palacios Zabalza\*, B. Corcostegui Santiago, J. Peral Aguirregotia

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

\* Autor para correspondencia.

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

Recibido el 9 de noviembre de 2012; aceptado el 18 de febrero de 2013.  
DOI: 10.7399/FH.2013.37.2.466

### Introducción

La digoxina es un fármaco antiaritmico utilizado en trastornos cardiacos como la insuficiencia cardiaca. Pese a que su uso ha disminuido, siguen ocurriendo intoxicaciones motivadas porque su eliminación depende de la función renal. En el caso del paciente intoxicado grave, la hemodiálisis no es de utilidad ya que consigue eliminar muy poco fármaco, debido principalmente a su alto peso molecular y a su acumulación en tejido miocárdico. Sin embargo, la administración de anticuerpos antidigoxina (Ac-antidigoxina), puede resultar efectiva siempre que contemos con una función renal suficiente u otra forma de eliminación de los complejos Ac-antidigoxina. Esto es de especial relevancia en el caso de intoxicaciones digitálicas en pacientes anúricos, tal y como se relata en el siguiente caso.

### Descripción del caso

Varón de 71 años ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por una insuficiencia respiratoria, cuyos antecedentes personales eran diabetes mellitus tipo II, hipertensión, ateromatosis aortoiliaca, EPOC moderado, cardiopatía hipertensiva y valvular y portador de un bypass aortocoronario. El paciente ingresó en la UCI con un fracaso renal anúrico presentando cifras de creatinina de 3,48 mg/dL y con un aclaramiento de creatinina estimado por la fórmula Cockcroft-Gault de 19 mL/min. Los primeros días del ingreso al paciente se le mantuvo en sustitución renal con hemofiltración venosa-venosa con-

tinua y posteriormente recibió sesiones de hemodiálisis tres veces por semana. El tratamiento del paciente durante su estancia en la UCI fue omeprazol, enoxaparina, acetilcisteina, ácido acetilsalicílico y eritropoyetina además de meropenem y vancomicina que se suspendieron a los pocos días tras recibir los cultivos negativos.

El día 22 del ingreso, el paciente sufrió un episodio de fibrilación auricular rápido que fue revertido con 2 ampollas de amiodarona (300 mg) y una ampolla de digoxina (0,25 mg). Tras el episodio de fibrilación auricular, se decidió seguir con amiodarona 150 mg y medio comprimido de digoxina (0,125 mg). Durante toda la estancia en la UCI, el paciente estuvo monitorizado y se realizaron varios electrocardiogramas y el cuarto día de comenzar con el tratamiento con digoxina se pidieron niveles del fármaco, objetivándose un nivel de 1,6 ng/mL (rango normal: 0,8-2 ng/mL).

El día 33 del ingreso y tras 12 días en tratamiento con digoxina, el paciente presentó irritabilidad miocárdica, flutter ventricular y finalmente sufrió una fibrilación ventricular con parada cardiorrespiratoria que requirió 3 choques eléctricos y 20 minutos de masaje cardiaco, recuperando el ritmo y el nivel de consciencia. En ese momento, presentaba valores de digoxina y de potasio en plasma de 4 ng/mL (rango normal: 0,8-2 ng/mL) y 2,84 meq/L (rango normal: 3,5-5,2 meq/L) respectivamente. Hasta entonces el potasio había estado en rango y el último valor de digoxina que se tenía era de 1,6 ng/mL. Con el objetivo de revertir la intoxicación grave de digoxina, se suspendió la digoxina, se administró potasio intravenoso y se decidió tratar con Ac-antidigoxina<sup>1-3</sup> a la dosis de 3 viales según el peso y el nivel de digoxina plasmático. Desde el Servicio de Farmacia (SF) se diseñó la hoja de preparación y de administración del medicamento. El vial de Ac-antidigoxina (Digifab®) consta de 40 mg, el cual se une aproximadamente a 0,5 mg de digoxina. Se reconstituye con 4 mL de agua para inyección, obteniendo una solución de 10 mg/mL. Una vez reconstituido puede diluirse en suero fisiológico al 0,9%. La dilución administrarse lentamente en infusión intravenosa durante al menos 30 minutos.

Al día siguiente, y pese a la administración de 120 mg de Ac-antidigoxina, se comprobó que el nivel de digoxina en plasma había aumentando a 6 ng/mL y se decidió administrar otros 80 mg. Este incremento se explica debido a que la administración de los Ac-antidigoxina hizo posible la disociación de la digoxina de la bomba sodio potasio de las fibras musculares cardiacas donde se encuentra mayoritariamente, por lo que la concentración medida en plasma, fue la suma de digoxina libre más la unida a los Ac. Pese al alto valor de digoxinemia, el paciente no presentó síntomas de intoxicación digitálica, puesto que la mayor parte de la digoxina seguía aún unida a los Ac.

El día 35 del ingreso, el paciente seguía clínicamente estable pero persistían niveles altos de digoxina (8,2 ng/mL) en plasma. Desde la UCI, se contactó con el SF, solicitando su colaboración para resolver el problema aún presente. Tras hacer una búsqueda bibliográfica en

pubmed<sup>4</sup> y buscar en la base de datos Up To Date y Micromedex<sup>5</sup>, se encontraron casos aislados de intoxicación digitálica en pacientes con insuficiencia renal severa en los que la terapia combinada con Ac-antidigoxina y plasmáfesis había sido efectiva<sup>6-9</sup>. Se decidió realizar dos sesiones de plasmáfesis, reemplazando 3,5 litros de plasma en cada sesión consiguiendo alcanzar un valor de digoxinemia de 2,8 ng/mL, siendo posible al cabo de unos días dar el alta de la UCI al paciente.

## Discusión

La digoxina es un fármaco de estrecho margen terapéutico frecuentemente monitorizado, cuya eliminación depende de la función renal de tal manera que, según la ficha técnica, la semivida en un paciente con función renal normal es de 30 a 40 horas, se prolonga en pacientes con función renal alterada, y en pacientes anúricos, puede ser del orden de 100 horas. Esto se explica por el elevado volumen de distribución que tiene la digoxina, uniéndose ampliamente a los tejidos corporales y por su elevado peso molecular. La dosis debe ajustarse si el paciente tiene un aclaramiento de creatinina menor de 50 mL/min. Según la base de datos Up To Date, en el caso de ser menor de 10 mL/min lo recomendado es administrar del 10 al 25% de la dosis total cada 48 horas y si aclaración se encuentra entre 10 y 50 mL/min se recomienda dar del 25 al 75% de la dosis cada 36 horas.

La acumulación de digoxina en el organismo del paciente de nuestro caso clínico pudo deberse a que la dosis de digoxina no se ajustó según su función renal, y a pesar de que el paciente estaba en tratamiento con hemodiálisis, esta técnica extracorpórea solo permite eliminar un 3% de la fracción de digoxina. Además, se dieron otros factores que pudieron empeorar la intoxicación por digoxina, como son la posible interacción con la amiodarona y la hipokalemia que presentaba el paciente tras la sesión de hemodiálisis. La amiodarona, es un fármaco con el cual está descrita una posible interacción. Hay estudios en los que se describen incrementos de los niveles plasmáticos de digoxina con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por posible desplazamiento de la digoxina de sus puntos de fijación titulares, por lo que cuando se administra junto a la amiodarona, se aconseja reducir la dosis de digoxina a un 50%. Esta posible interacción, sin embargo, no fue estudiada en aquel momento. También la hipokalemia pudo haber influido en la sensibilidad del fármaco, incrementando la actividad digitálica. Todos estos factores son bien conocidos por los farmacéuticos de hospital, y la presencia de un fármaco en la UCI habría evitado probablemente la intoxicación por digoxina de este paciente. Sin embargo, actualmente en nuestro hospital no se dispone de ningún fármaco que realice esta tarea.

Además, debido a que la UCI de nuestro hospital no tenía implantado el sistema de prescripción electrónica, el SF no pudo obtener la terapia farmacológica de los pacientes

ingresados en este servicio y por ello no se detectó que la dosis de digoxina de este paciente no era la adecuada ni la interacción con amiodarona. En el caso de que hubiese estado disponible la prescripción electrónica en la UCI y como ocurre con el resto de pacientes con prescripción electrónica del resto del hospital, el SF podía haber detectado la sobredosificación de digoxina ya que diariamente estima la concentración de digoxina teórica, revisa las interacciones revelantes y vigila los niveles de potasio, realizando las recomendaciones pertinentes al médico.

Por otro lado, el hecho de que la medición de los niveles plasmáticos de digoxina de nuestro hospital se realice en el Laboratorio de Bioquímica no hizo posible que desde el SF se detectasen los niveles altos de digoxina del paciente de nuestro caso clínico.

La intoxicación se revirtió con la administración de Ac-antidigoxina, que liberó la digoxina del tejido miocárdico. Sin embargo, tanto los complejos Ac-antidigoxina como la digoxina libre, siguieron en el plasma puesto que no era posible eliminarlos por el riñón. El paciente se mantuvo clínicamente estable y sin empeoramiento de los síntomas tras administración de los Ac, pero el valor de la digoxinemia siguió aumentando hasta que se realizó la sustitución del plasma. La plasmáfesis resultó imprescindible puesto que evitó la persistencia de la digoxina en la circulación, y su posterior disociación y posible intoxicación de rebote. Lo que aún no se ha establecido es el tiempo óptimo que tendría que pasar desde la administración de los Ac-antidigoxina hasta la realización de la plasmáfesis. En los casos publicados, la plasmáfesis comenzó el mismo día de la administración de los Ac, consiguiendo buenos resultados. En nuestro paciente pasaron 2 días hasta que se realizó la primera sesión de la plasmáfesis, y se obtuvo una buena respuesta, sin embargo, parece razonable realizar la plasmáfesis unas horas después de la administración de los Ac-antidigoxina.

La combinación de tratamiento de Ac-antidigoxina con plasmáfesis es una terapia a tener en cuenta en los pacientes intoxicados con digoxina y con una insuficiencia renal grave. Se aconseja usar los Ac-antidigoxina con precaución en este tipo de pacientes, porque la información que hay al respecto es limitada. Los Servicios de Farmacia tienen un papel relevante en la monitorización de fármacos de estrecho margen terapéutico puesto que pueden estimar concentraciones plasmáticas de los fármacos, detectar posibles sobredosificaciones, informar sobre ajuste de fármacos en situaciones especiales y monitorizar posibles interacciones farmacológicas.

## Bibliografía

1. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios: Medicamentos en situaciones especiales: Digifab 40 mg polvo para solución para perfusión : Ficha técnica [consultado el 15 Oct 2012] Disponible en: <https://mse.aemps.es/mse/documentoSearch.do?metodo=buscarDocumentos>
2. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios: Digoxina Kern Pharma 0,25 mg comprimidos: Ficha técnica [consultado el

- 15 Oct 2012]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
3. Up to date [base de datos en Internet]. Wolters Kluwer Health; [consultado el 10 Oct 2012]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/search>
  4. Pubmed [base de datos en Internet]; [consultado el 10 Oct 2012]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
  5. Micromedex [base de datos en Internet]. Truvan Health analytics; [consultado el 10 Oct 2012]. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>
  6. Santos-Araujo C, Campos M, Gavina C, Rocha-Goncalves F, Pestana M. Combined use of plasmapheresis and antidigoxin antibodies in a patient with severe digoxin intoxication and acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:483-93.
  7. Rabetoy GM, Price CA, Findlay JW, Sailstad JM. Treatment of digoxin intoxication in a renal failure patient with digoxin-specific antibody fragments and plasmapheresis. *Am J Nephrol* 1990;10(6): 518.
  8. Chillet P, Korach J, Petipas D, Vincent N, Poiron L, Barbier B, et al. Digoxin and anuric renal failure: efficiency of the treatment associating digoxin-specific antibodies (Fab) and plasma exchange. *Int J Artif Organs* 2002;25:538-41.
  9. Miroslaw Z, Amit M, Michele H. Plasma exchange for the removal of digoxin-specific antibody fragments in renal failure: timing is important for maximizing clearance. *Am J Kidney Dis* 2000;36:177-83.

## CARTAS AL DIRECTOR

## Estudio del período de validez de medicamentos en envases multidosis tras su apertura: recomendaciones para su uso eficiente

### *Study on the validity period of medications in multi-dose containers after their opening: recommendations for an efficient use*

J. F. Márquez Peiró<sup>1\*</sup>, V. E. Valero Alcocer<sup>2</sup>, J. Selva Otaolaurruchi<sup>3</sup> e I. González Orts<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Doctor en Farmacia. Jefe Farmacia Hospital Perpetuo Socorro de Alicante. <sup>2</sup>Farmacéutica. Hospital Perpetuo Socorro de Alicante. <sup>3</sup>Doctor en Farmacia. Jefe Farmacia Hospital General Universitario Alicante. <sup>4</sup>Farmacéutica. Hospital Perpetuo Socorro de Alicante

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: marquez\_juapei@gva.es (J. F. Márquez Peiró)  
foroaffc@redfarma.org

Recibido el 7 de octubre de 2012; aceptado el 17 de febrero de 2013.  
DOI: 10.7399/FH.2013.37.2.475

*Sr. Director:*

La utilización de medicamentos en envases multidosis es habitual en los hospitales (insulinas, soluciones orales, etc.). Una inadecuada utilización de estos puede resultar perjudicial para el paciente al comprometer su seguridad, sobre todo en aquellos medicamentos destinados a su administración por vía parenteral<sup>1</sup>. Un aspecto necesario para mejorar su utilización es conocer su periodo de validez tras su primera apertura, sobre todo para medicamentos destinados a la vía oral, tópica y oftálmica. Así, nos planteamos revisar las recomendaciones existentes sobre el periodo de validez de estos medicamentos, centrándonos en aquellos disponibles en el hospital, y elaborar un procedimiento que optimice su utilización<sup>2</sup>. Se realizó una revisión de la ficha técnica de los medicamentos disponibles en el hospital para identificar si estos tenían o no conservantes, y ver si se indicaba el periodo de validez y forma de conservación una vez abierto el envase. Para completar esta información se realizó una búsqueda sobre normas de utilización generales de estos medicamentos elaboradas por organizaciones sanitarias como la FDA, NHS, o la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. En caso de encontrar diferentes periodos de validez se acordó realizar un consenso a nivel de centro a través de la Comisión de Farmacia y Terapéutica siguiendo criterios de eficiencia y seguridad para el paciente.

Se revisaron un total de 150 medicamentos en envases multidosis. Solo en el 24,6% (n = 37) se indicaba su pe-

**Tabla 1.** Recomendaciones del periodo de validez de medicamentos en envases multidosis tras su apertura

Tipo	NHS care home <sup>3</sup>	APC res. <sup>4</sup>	SCIAS Hospital de Barcelona <sup>5</sup>	Consenso Comisión de Farmacia
Soluciones orales	6 meses	6 meses	15 días	6 meses (las excepciones se notificaran en la dispensación)
Viales con conservantes	28 días (insulina)	28 días	1 mes	28 días
Viales sin conservantes	–	–	Desechar	Desechar sobrante
Soluciones tópicas	1 mes	6 meses	6-12 meses	1 mes
Colirios	1 mes	28 días	7 días	28 días (por paciente) Colirios para diagnóstico (fluoresceína, etc.): 7 días
Antisépticos	–	12 meses	6-12 meses	6 meses
Cremas	1 mes	12 meses	7 días	1 mes
Óticas, Nasaes	1 mes	3 meses	7 días	Uno por paciente
Inhaladores	–	3 meses	18 meses	Uno por paciente

riodo de validez en la ficha técnica, siendo estos principalmente colirios, pomadas oftálmicas e insulinas. El 26,6% (n = 40) de los medicamentos estudiados eran para administración oral, de los que ocho eran suspensiones de preparación extemporánea en las que se indicaba claramente el periodo de validez tras la reconstitución del medicamento. Solo en otro tres medicamentos para administración oral se hacía alguna referencia al periodo de validez tras la apertura del envase (Keppra® solución, Maygace Altas Dosis® y Mycostatin®), siendo por tanto uno de los grupos de medicamentos en envases multidosis con una menor información sobre este aspecto en su ficha técnica. El estudio de las guías encontradas (tabla 1) muestra que para jarabes, soluciones y suspensiones orales existe una discrepancia entre los periodos de validez ya que va de 1-6 meses según las guías consultadas. Para un conseguir una adecuada seguridad para el paciente y evitar un incremento de los costes para el centro se estableció una validez de seis meses, salvo que en la ficha técnica del medicamento se indicara lo contrario.

En el caso de los colirios es habitual establecer un periodo de validez es de 28 días. Sin embargo, para determinados colirios utilizados en el diagnóstico de patologías oculares como colirios con fluoresceína, anestésicos o mi-driáticos, que se utilizan con frecuencia en los servicios de urgencias o consultas externas para más de un paciente, se acordó dar un periodo de validez máximo de siete días en concordancia con alguna de las guías encontradas<sup>5</sup> para reducir el riesgo de contaminación.

Para las soluciones antisépticas, aunque por su actividad no parecería que presenten un alto riesgo de contaminación hay publicaciones que evidencian lo contrario<sup>6</sup>. En este sentido, se acordó que una vez abierto el envase del antiséptico se le otorgue un periodo de validez de seis meses, tiempo suficiente para que se utilice por completo el envase sin riesgos para los pacientes.

En el caso de cremas, lociones y otros medicamentos de administración tópica se consensuó un periodo de validez de un mes, y utilizar uno por paciente siempre que se pueda. En este sentido se consideró que un periodo mayor suponía un riesgo de contaminación del medica-

mento sin aportar un ahorro económico significativo para el centro.

Para los medicamentos que se deben administrar por vía parenteral hay que considerar el alto riesgo que supone para el paciente en caso de que se produzca la contaminación del medicamento. Así, en el caso de las insulinas se recomienda un periodo de validez de veintiocho días, ya que indicar que se deseche el medicamento a los siete días tras su apertura, como indican algunas guías<sup>5</sup>, se consideró que era un periodo de validez corto que podría incrementar el número de caducados en determinadas unidades de hospitalización. En el caso de medicamentos de alto riesgo de contaminación como contrastes radiológicos o propofol se recomienda utilizar sistema con válvula anti-reflujo para evitar la contaminación del contenido del vial, y desechar el medicamento sobrante. De hecho en el caso del propofol no se recomienda utilizar el volumen sobrante pasadas 8 horas desde la primera apertura.

En conclusión, se ha podido establecer unas recomendaciones generales sobre el periodo de validez de medicamentos en envases multidosis, estudiándose de forma individual para nuevos medicamentos adquiridos.

## Bibliografía

1. Paparella S, Valley H. The risks Associated With the Use of Multi-dose Vials. *J Emerg Nurs* 2006;32:428-30.
2. Castellano Zurera MM, Núñez García D, Carrasco Peralta JA, Torres Olivera A. Puntos críticos en la conservación y caducidad de medicamentos. Mejoras implantadas por unidades clínicas en procesos de acreditación. *Rev Calid Asist* 2011 (en prensa).
3. Lowe RA. Storage, Stability and in-use shelf life guidelines for non-sterile medicines. London, Eastern and South East Specialist Pharmacy Services. Marzo 2001.
4. Coventry and Warwicksire Area Prescribing Committee. Guidance for Expiry Dates for Medicines in Use in Care Homes. Disponible en: <http://www.coventrywarksapc.nhs.uk> (último acceso: enero 2013).
5. Lacasa C. Caducidad de envases multidosis de medicamentos y otros productos después de abiertos. Protocolo 8.4 SCIAS Hospital de Barcelona. Revisión 18/07/2012. Disponible en: [www.scias.com/http://pfw\\_files/cma/SCIAS/Profesionales/Manuales/HospBarc/Protocols/8.4.pdf](http://pfw_files/cma/SCIAS/Profesionales/Manuales/HospBarc/Protocols/8.4.pdf) (Último acceso: enero 2013).
6. Weber DJ, William AR, Sickbert-Bennett EE. Outbreaks Associated with contaminated antiseptics and disinfectants. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:4217-24.