Farmacia HOSPITALARIA

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

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

Directora
Dra. Guadalupe Piñeiro Corrales

Responsable Área Publicaciones de la S.E.F.H.
D. Miguel Ángel Calleja Hernández

Comité Asesor
Dra. Mª 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. Mª 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

aula médica formación en salud

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

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 presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o neglicencia. 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

www.grupoaulamedica.com
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. Mª 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. Mª 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 3.
Mayo-Junio 2013

Editorial

175 Estabilidad de medicamentos en la práctica clínica. De la seguridad a la eficiencia
N. Barrueco, I. Escobar Rodríguez, B. García Díaz, Mª E. Gil Alegre, E. López Lunar, Mª G. Ventura Valares, componentes del Grupo Madrileño de Estudio de Estabilidad de Medicamentos

Originales

178 Efectividad y adecuación de la prescripción de tolvaptán en pacientes hospitalizados
M.ª D. Edo Solsona, J. Ruiz Ramos, M. Montero Hernández, I. Font Noguera y J. L. Poveda Andrés

182 Evaluación económica del tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria crónica refractaria con agonistas del receptor de la trombopoyetina
J. Parrondo, C. Grande, J. Ibáñez, J. Palau, J. A. Páramo y G. Villa

192 Análisis del impacto presupuestario de adalimumab y etanercept en artritis reumatoide y espondiloartropatías
A. González Álvarez, M. Gómez Barrera, J. Borrás Blasco y E. J. Giner Serret

198 Adaptación de la guía farmacoterapéutica de un hospital sociosanitario a pacientes con disfagia
J. Hernández Martín, M. Correa Ballester, R. Vial Escolano, M. Forcano García, R. Gómez Navarro y P. González García

Artículos especiales

209 2013: Documento «Sevilla» de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica. Actualización del Documento «Sevilla»
S. R. Leal-Noval, M. Muñoz, M. Asuero, E. Contreras, J. A. García-Erce, J. V. Llau, V. Moral, J. A. Páramo y M. Quintana

236 Counseling: una herramienta para la mejora de la comunicación con el paciente
C. Martí-Gil, D. Barreda-Hernández, G. Marcos-Pérez y D. Barreira-Hernández

Revisiones

240 Eficiencia de tratamientos oncológicos para tumores sólidos en España
I. Oyagüez, C. Frías, M. Á. Seguí, M. Gómez-Barrera, M. Á. Casado y M. Queralt Gorgas

Casos clínicos

260 Protocolo de desensibilización a cisplatino
C. Sangrador Pelluz, M. Martínez García, M. D. Pérez-Serrano Lainosa y E. Soler Company

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

Sumario *(cont.)*

Volumen 37. Número 3.
Mayo-Junio 2013

Cartas al director

263 Úlcera genital asociada a reacción alérgica a instilación intravesical de mitomicina
F. A. Crespillo Romeo, M. Sánchez Cuervo y T. Bermejo Vicedo

265 Eltrombopag para trombocitopenia crónica inmune en un paciente tratado previamente con romiplostim
B. Rodríguez Vargas, J. Serna Pérez y T. Bermejo Vicedo

267 Hipertensión pulmonar en paciente con talidomida
R. Hurtado García y M. García Rodríguez

269 Posible pancreatitis inducida por telaprevir. A propósito de un caso
P. Selvi Sabater, A. Espuny Miró, E. D. Muñoz Bertrán y J. Plaza Aniorte

271 Tratamiento con ciclodextrina para la enfermedad de Niemann Pick
S. Cruz-Pardos, P. García-Poza y F.-J. Sánchez-García

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

Contents

Volume 37. Number 3.
May-June 2013

Editorial

175 The stability of medicines en the clinical practice. From safety to efficiency
N. Barrueco, I. Escobar Rodríguez, B. García Díaz, Mª E. Gil Alegre, E. López Lunar, Mª G. Ventura Valares, componentes del Grupo Madrileño de Estudio de Estabilidad de Medicamentos

Originals

178 Effectiveness and adequacy of tolvaptan prescription in hospitalized patients
M.ª D. Edo Solsona, J. Ruiz Ramos, M. Montero Hernández, I. Font Noguera y J. L. Poveda Andrés

182 Economic evaluation of Thrombopoietin Receptor Agonists in the treatment of chronic Primary Immune Thrombocytopenia
J. Parrondo, C. Grande, J. Ibáñez, J. Palau, J. A. Páramo y G. Villa

192 Analisis of the budget impact of adalimumab and etanercept in rheumatoid arthritis and spondyloarthropathies
A. González Álvarez, M. Gómez Barrera, J. Borrás Blasco y E. J. Giner Serret

198 How to prescribe for patients with dysphagia: a review for the adaptation of the pharmaceutical guide in a socio-sanitary hospital
J. Hernández Martín, M. Correa Ballester, R. Vial Escolano, M. Forcano García, R. Gómez Navarro y P. González García

Special articles

209 2013: The "Seville" document on Consensus on the Alternatives to Allogenic Blood Transfusion
S. R. Leal-Noval, M. Muñoz, M. Asuero, E. Contreras, J. A. García-Erce, J. V. Llau, V. Moral, J. A. Páramo y M. Quintana

236 Counseling: a tool for enhancing the communication with the patient
C. Martí-Gil, D. Barreda-Hernández, G. Marcos-Pérez y D. Barreira-Hernández

Reviews

240 Efficiency of oncologic treatments for solid tumours in Spain
I. Oyagüez, C. Frías, M. Á. Seguí, M. Gómez-Barrera, M. Á. Casado y M. Queralt Gorgas

Clinical cases

260 Cisplatin desensitization protocol
C. Sangrador Pelluz, M. Martínez García, M. D. Pérez-Serrano Lainosa y E. Soler Company

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

Contents *(cont.)*

Volume 37. Number 3.
May-June 2013

Letters to the editor

263 Genital ulcer associated to an allergic reaction due to intravesical instillation of mitomycin
F. A. Crespillo Romeo, M. Sánchez Cuervo y T. Bermejo Vicedo

265 Eltrombopag for chronic immune thrombocytopenia in a patient previously treated with romiplostim
B. Rodríguez Vargas, J. Serna Pérez y T. Bermejo Vicedo

267 Pulmonary hypertension in a patient with talidomide
R. Hurtado García y M. García Rodríguez

269 Possible telaprevir-induced pancreatitis. A case study
P. Selvi Sabater, A. Espuny Miró, E. D. Muñoz Bertrán y J. Plaza Aniorte

271 Treatment with cyclodextrin for Niemann Pick s disease
S. Cruz-Pardos, P. García-Poza y F.-J. Sánchez-García

Farm Hosp. 2013;**37(3)**:175-177

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

EDITORIAL

Estabilidad de medicamentos en la práctica clínica. De la seguridad a la eficiencia

N. Barrueco[1], I. Escobar Rodríguez[1*], B. García Díaz[2], Mª E. Gil Alegre[3], E. López Lunar[2], Mª G. Ventura Valares[3], componentes del Grupo Madrileño de Estudio de Estabilidad de Medicamentos

[1]Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid. [2]Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid. [3]Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid.

La estabilidad de los medicamentos en la práctica clínica es un área de interés por sus repercusiones en la organización asistencial de los Servicios de Farmacia (SF) (centralización de la elaboración de mezclas parenterales más flexible y segura) y también por su repercusión económica al ampliar las posibilidades de incorporar el atributo de eficiencia en estas áreas. Además, existen potenciales mejoras en la calidad asistencial derivadas de los estudios de estabilidad cuando los resultados, en términos de eficacia clínica, son positivos (mezclas analgésicas que mejoran el control del dolor, cambios de vías de administración, etc.).

En general, la Industria Farmacéutica no suele ampliar los estudios de estabilidad tras la comercialización del medicamento, estando sólo disponibles los exigidos para su autorización y registro (la mayoría de los laboratorios no proporcionan datos de estabilidad superiores a 24 horas), lo que es insuficiente en el contexto de una elaboración centralizada en los SF para obtener la máxima seguridad y eficiencia. La realización de estudios de estabilidad adecuadamente diseñados siguiendo, básicamente, las directrices de las Farmacopeas[1-2] y las normas del Comité Internacional de Armonización (ICH)[3-7], puede permitir conocer y aplicar datos de estabilidad físico-química y microbiológica superior a la establecida por la Industria Farmacéutica y con una mayor capacidad de adaptación a la práctica asistencial diaria.

Son los SF o grupos de investigación integrados por SF y centros con experiencia en estudios de estabilidad, que tienen a su disposición las técnicas analíticas requeridas, los que van realizando estos estudios cuyos resultados se incorporan a la práctica clínica tras su publicación y análisis en la literatura científica. La incorporación a la terapia de moléculas complejas (proteínas, anticuerpos monoclonales, etc.), con un alto coste económico, aumenta la posibilidad de que el estudio de la estabilidad de estos medicamentos se traduzca en importantes ahorros para el sistema de salud, pero a la vez aumenta la complejidad de las técnicas analíticas requeridas.

En el campo de la oncohematología, en los últimos años, se han registrado e incorporado a la práctica clínica un gran número de medicamentos antineoplásicos de alto coste económico con datos de estabilidad limitados

Tabla 1. *Estabilidad de medicamentos antineoplásicos según ficha técnica*

Medicamento	Estabilidad (25 °C ± 2 °C /60% RH ± 5% RH)	Estabilidad (5 °C ± 3 °C)
Bortezomib (Velcade®)	8 h	
Azacitidina (Vidaza®)	45 minutos	8 h
Cabazitaxel (Jevtana®)	1 h concentrado 8 h diluido	48 h diluido
Paclitaxel-albúmina (Abraxane®)		8 h
Temsirolimus (Torisel®)	24 h concentrado 6 h diluido	

RH = Humedad relativa.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: ismael.escobar@salud.madrid.org (Ismael Escobar Rodríguez).
Correo postal: Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid.

Recibido el 18 de abril de 2013; aceptado el 12 de mayo de 2013.

DOI: 10.7399/FH.2013.37.3.587

a pocas horas o 24 horas como máximo, según lo indicado en sus fichas técnicas (tabla 1). Estos tiempos de estabilidad son claramente insuficientes tanto para los SF como para la organización asistencial de los hospitales de día o unidades de atención ambulatoria donde se administran.

Recientemente se ha publicado una guía para realizar estudios de estabilidad de fármacos citostáticos elaborada por un grupo europeo de consenso[8] y reseñada por el Grupo de Trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Esta guía propone un nuevo concepto de estabilidad más próximo a la práctica clínica que complemente las guías ya establecidas más orientadas a la estabilidad de medicamentos para su comercialización. En dicha guía de consenso se demanda la ejecución y publicación de estudios de estabilidad de soluciones con sustancias antineoplásicas de aplicación en la práctica clínica, bien porque no existen dichos estudios de estabilidad, bien porque es necesario que dichos estudios sigan unos protocolos que garanticen un nivel idóneo de calidad y relevancia de los resultados obtenidos.

En relación a la calidad de los estudios de estabilidad y teniendo en cuenta las recomendaciones de esta guía de consenso, para que los estudios de estabilidad en la práctica clínica que se desarrollen alcancen un adecuado nivel de calidad deberían cumplir las siguientes consideraciones:

• *Límites de estabilidad química:* se recomienda que el límite de estabilidad no sea inferior a T95, especialmente en el caso de fármacos anticancerosos con bajo índice terapéutico, vías de administración específicas: intratecal, ocular, intravenosa o intraarterial[3,7-8].

• *Estabilidad física:* Se recomienda su evaluación de forma sistemática y estandarizada, incorporando técnicas más sensibles y específicas que complementen el control visual, revisando los ensayos recogidos en las farmacopeas[1-2].

• *Estabilidad química y validación de los métodos analíticos:* Respecto a la validación de métodos analíticos, independientemente del método empleado, se recomienda la verificación de la pureza de los picos obtenidos en muestras sometidas a condiciones forzadas de almacenamiento para garantizar que el método es capaz de separar el fármaco de los productos de degradación y, por supuesto, de los excipientes[9]. Cualquier incremento de la concentración inicial de fármaco debe ser interpretado, a priori, como una consecuencia de la evaporación de agua de la solución, siendo es preciso realizar un control del peso de las soluciones.

Para el caso particular de las soluciones con anticuerpos, se recomienda que la estabilidad química de éstos se determine empleando como mínimo tres métodos de separación.

También se recomienda realizar los estudios de estabilidad sometiendo al fármaco a condiciones de estrés, especialmente aquellas condiciones a las que puede estar sometido en la práctica clínica.

• *Diseño de estudios de estabilidad dentro de la práctica clínica*[8]*:* El número de lotes debe ser uno, salvo para fármacos muy inestables que se recomienda que sean tres lotes. El número de determinaciones a cada tiempo de muestreo debe ser tres cuando se trabaja con un solo lote, o una determinación de cada lote cuando se trabaja con tres lotes. Las muestras no se deben congelar si no se ha comprobado previamente que el proceso de congelación-descongelación no afecta a las mismas.

La estabilidad de la solución debe ser evaluada para cada solvente empleado para reconstituir o diluir el medicamento. Si se pudiera dar adsorción del fármaco por parte de las paredes del envase, se recomienda ensayar varias marcas, pues puede existir variabilidad en la composición de los plásticos.

En cuanto a la temperatura, se recomienda que refleje fielmente las condiciones reales de manipulación, conservación y administración de la solución preparada. Así, recomienda el estudio de estabilidad a 37 ºC, no recogido en la normativa ICH sobre estudios de estabilidad de medicamentos[3], para bombas de infusión o implantes. Por otro lado, dado el interés económico y técnico de la posibilidad de congelar las soluciones preparadas en el SF, se recomienda el desarrollo de más estudios de estabilidad que contemplen esta posibilidad para asegurar que el proceso es válido y reproducible.

Es necesaria la cuantificación de las impurezas (productos químicos no deseados que se mantienen en los principios activos o se desarrollan durante la preparación del medicamento, o el envejecimiento de los principios activos o sus medicamentos) al determinar la estabilidad y establecer el periodo de validez. La presencia de estas impurezas, incluso en pequeñas cantidades, puede influir en la eficacia y seguridad de los medicamentos. Tanto los documentos oficiales como las distintas Farmacopeas, están incorporando poco a poco los límites permitidos de impurezas. El ICH también ha publicado guías sobre impurezas en principios activos y medicamentos. Con el fin de establecer sus especificaciones, es importante saber que los límites de las impurezas en un fármaco o en su medicamento se establecen a tres niveles: notificación, identificación, cualificación. En el desarrollo de un medicamento se pueden encontrar impurezas desconocidas, bien porque son nuevas, bien porque no se dispone de medios para identificarlas. En este caso, para establecer los límites se aplica el criterio general proporcionado por la guía ICHQ3B de impurezas de nuevos medicamentos[10].

Finalmente, se recomienda la realización de estudios de estabilidad que evalúen situaciones que se pueden dar en la práctica clínica: condiciones fuera de límites

durante cortos periodos de tiempo, condiciones forzadas de transporte (sistema neumático), etc.

• *Estabilidad microbiológica*: Es necesario evaluar la esterilidad del producto final si las preparaciones se van a almacenar durante un largo periodo de tiempo, cuando el disolvente sea dextrosa y en el caso de preparados que contengan promotores del crecimiento bacteriano.

• *Estabilidad biológica*: Bajo este epígrafe, se hace referencia a la determinación de la actividad biológica de proteínas/anticuerpos durante los estudios de estabilidad de las soluciones preparadas. Se considera que la determinación de la actividad farmacológica remanente mediante ensayos biológicos debe ser complementaria al estudio completo de estabilidad físico-química. Los métodos biológicos no pueden ser un único ensayo indicativo de estabilidad por su variabilidad inherente y por su incapacidad para detectar niveles bajos de productos de degradación o agregados que puedan producir reacciones graves.

Hay que insistir en la enorme importancia de que la técnica analítica elegida, su desarrollo y la interpretación de los resultados obtenidos sean adecuados y correctos. De esta manera, se evita el riesgo de que los nuevos valores de estabilidad obtenidos, cuando se trasladen al ámbito asistencial, puedan comprometer la eficacia y seguridad esperada del medicamento en su empleo clínico en el paciente.

Parece muy deseable el desarrollo de grupos cooperativos integrados por farmacéuticos especialistas asistenciales que aporten el conocimiento clínico-farmacoterapéutico y profesionales con experiencia en estudios de estabilidad y sus técnicas instrumentales relacionadas, que contribuyan, a su vez, con la metodología más adecuada para este tipo de estudios. Estos grupos, con esta sinergia, deberán tener capacidad de generar conocimiento y metodología que consolide la investigación en estabilidad de medicamentos en la práctica clínica como un área que ayude a incrementar la seguridad y eficiencia de la utilización de los medicamentos en la actividad asistencial diaria.

Bibliografía

1. Real Farmacopea Española. 4ª edición. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. 2011.
2. Farmacopea Europea. 7ª edición. EDQM (Dirección Europea de la Calidad de los Medicamentos y Cuidado de la Salud). 2011-2013.
3. ICH Harmonised Tripartite Guideline on Stability Testing of new drug substances and products. ICH Q1A(R2). 2003 [citado 11/04/2013]. Disponible en: http://www.ich.org
4. ICH Harmonised Tripartite Guideline on Stability Testing: Photostability testing of new drugs and products. ICH Q1B. 1996 [citado 11/04/2013]. Disponible en: http://www.ich.org
5. ICH Harmonised Tripartite Guideline on Stability Testing for new dosage forms. Annex to the ICH Harmonised Tripartite Guideline on Stability Testing for New Drugs and Products. ICH Q1C. 1996 [citado 11/04/2013]. Disponible en: http://www.ich.org
6. ICH Harmonised Tripartite Guideline on Bracketing and matrixing designs for stability testing of new drug substances and products. ICH Q1D. 2002 [citado 11/04/2013]. Disponible en: http://www.ich.org
7. ICH Harmonised Tripartite Guideline on Evaluation for stability data. ICH Q1E. 2003 [citado 11/04/2013]. Disponible en: http://www.ich.org
8. Bardin C, Astier A, Vulto A, Sewell G, Vigneron J, Trittler R, et al. Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: A European consensus conference. Ann Pharm Fr. 2011;69:221-31.
9. ICH Harmonised Tripartite Guideline on Validation of analytical procedures: text and methodology. ICH Q2(R1). 2005 [citado 11/04/2013]. Disponible en: http://www.ich.org
10. ICH Harmonised Tripartite Guideline on Impurities in new drug products. ICH Q3B(R2). 2006 [citado 11/04/2013]. Disponible en: http://www.ich.org

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

ORIGINALES

Efectividad y adecuación de la prescripción de tolvaptán en pacientes hospitalizados

M.ª D. Edo Solsona*, J. Ruiz Ramos, M. Montero Hernández, I. Font Noguera y J. L. Poveda Andrés

Servicio de Farmacia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. España.

Resumen

Objetivo: Analizar la efectividad del uso de tolvaptán y la adecuación de su prescripción en un hospital de tercer nivel.

Método: Estudio observacional prospectivo de las prescripciones de tolvaptán desde octubre de 2010 hasta diciembre de 2011.

Resultados: Se incluyeron 30 pacientes (60,0% varones), 50,0% diagnosticados de insuficiencia cardíaca y 30,0% de SIADH. Tolvaptán permitió alcanzar niveles de sodio superiores a 135 mEq/L en el 53,3% de los pacientes que partían con una media de 125,3 ± 7,3 mEq/L. La mediana de días de tratamiento fue de 5,0 (rango intercuartílico = 3-45). Se observó un incremento significativo de los niveles de ácido úrico asociado al tratamiento con tolvaptán. La prescripción se adecuó a lo establecido en la GFT en el 63,3% de los casos.

Conclusiones: Tolvaptán incrementa un 7,5 mEq/L los niveles de sodio tanto en hiponatremia secundaria al SIADH como en insuficiencia cardiaca

PALABRAS CLAVE
Tolvaptán; Hiponatremia; Síndrome inadecuado de secreción de hormona antidiurética (SIADH); Insuficiencia cardíaca

Farm Hosp. 2013;**37(3)**:178-181

Effectiveness and adequacy of tolvaptan prescription in hospitalized patients

Abstract

Purpose: To analyse the effectiveness of the use of Tolvaptan and the adequacy of Tolvaptan prescription at a tertiary level hospital.

Methods: Prospective observational study of Tolvaptan prescription from October of 2010 to December of 2011.

Results: 30 patients (60.0% males) were included, 50.0% of which were diagnosed with heart failure and 30.0% with SIADH. Tolvaptan allowed achieving sodium levels higher than 135 mEq/L in 53.3% of the patients with a mean baseline value of 125.3 ± 7.3 mEq/L. The median treatment duration was 5.0 days (interquartile range = 3-45). A significant increase of uric acid associated to Tolvaptan treatment was observed. The prescription was in agreement to what has been established in GFT in 63.3% of the cases.

Conclusions: Tolvaptan increases sodium levels by 7.5 mEq/L, both in SIADH-associated hyponatremia and in heart failure, with an appropriate safety profile.

KEYWORDS
Tolvaptan; Hyponatremia; Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH); Heart failure

Farm Hosp. 2013;**37(3)**:178-181

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: edo_marsol@gva.es (María Dolores Edo Solsona)

Recibido el 29 de septiembre de 2012; aceptado el 5 de marzo de 2013.

DOI: 10.7399/FH.2013.37.3.537

Introducción

La hiponatremia, definida como niveles de sodio en suero inferiores a 135 mEq/L, es el trastorno electrolítico más común en pacientes hospitalizados[1]. Se puede presentar como hiponatremia hipovolémica, euvolémica o hipervolémica. Según los niveles plasmáticos de sodio, se pueden diferenciar en hiponatremia severa (<130 mEq/L) o leve (130-135 mEq/L). Diversos estudios han asociado hiponatremia con un aumento de morbilidad y mortalidad[2]. El tratamiento habitual depende de la aparición aguda o no aguda del cuadro e incluye restricción hídrica, administración de cloruro sódico hipertónico y la posible administración de furosemida. Otros fármacos utilizados han sido litio, demeclociclina o urea aunque ninguno tiene autorización para el tratamiento de hiponatremias por Síndrome Inadecuado de Secreción de Hormona Antidiurética (SIADH)[3].

El SIADH clínicamente se manifiesta con una hiponatremia euvolémica hipoosmolar. Entre las causas más frecuentes en su aparición, se encuentran tumores productores de hormona antidiurética (ADH), secreción ectópica pulmonar, alteraciones del SNC, cirugía general o la ingesta de ciertos fármacos.

Tolvaptán es el primer fármaco autorizado por la Agencia Europea de Medicamentos (2009) para el tratamiento de hiponatremia secundaria a SIADH. Su efecto se basa en el bloqueo de la acción de la vasopresina a nivel de los receptores V2 en las porciones distales de la nefrona, provocando un incremento de acuaresis sin incrementar la excreción urinaria de sodio[4,5].

En nuestro hospital, tolvaptán se incluyó en la Guía Farmacoterapéutica (GFT) en el año 2010 para el tratamiento de hiponatremia secundaria a SIADH e hiponatremias secundarias a insuficiencia cardiaca (IC) e insuficiencia renal (IR) sin criterios SIADH, estas dos últimas bajo la modalidad de tratamiento fuera de indicación.

El objetivo del presente estudio es analizar la efectividad de tolvaptán en pacientes hospitalizados y la adecuación de su prescripción a los criterios establecidos en la GFT del hospital.

Métodos

Estudio observacional prospectivo de pacientes hospitalizados que iniciaron tratamiento con tolvaptán durante su ingreso desde la inclusión del fármaco en octubre de 2010 hasta diciembre de 2011. Los datos demográficos, diagnósticos y clínicos se recogieron de las historias clínicas y del programa de prescripción electrónica del hospital.

Para valorar la adecuación de la prescripción a los criterios establecidos en la GFT del hospital, se analizó el diagnóstico por el cual se prescribió tolvaptán, así como las determinaciones analíticas solicitadas para confirmar el diagnóstico de SIADH.

Para evaluar la efectividad del uso de tolvaptán, se analizaron los niveles plasmáticos de sodio al inicio y tras finalizar el tratamiento. Se comparó la efectividad en función de la gravedad de la hiponatremia y entre los pacientes con SIADH e IC. También se analizó la influencia del uso concomitante de tolvaptán con furosemida o restricción hídrica en el incremento de los niveles de sodio plasmático.

La seguridad de tolvaptán se evaluó a través de alteraciones analíticas clasificadas como frecuentes en ficha técnica: hiperglucemia, hiperpotasemia, hipernatremia, hiperuricemia, hipercalcemia e incremento de los niveles plasmáticos de creatinina.

Se recogió el coste del tratamiento con tolvaptán en función del PVL, la dosis el número de días de tratamiento.

Los resultados analíticos se analizaron con el programa SPSS v.15.0. Las variables cualitativas se expresaron en forma de porcentajes mientras que para las variables cuantitativas se utilizó la media y su desviación estándar o la mediana y los percentiles 25-75. Para comparar la variación de los niveles de sodio asociado al uso de tolvaptán en función del diagnóstico y la gravedad, así como el resto de parámetros analíticos se utilizó la prueba no paramétrica T de Wilcoxon.

Resultados

Se incluyeron un total de treinta pacientes. La media de edad, sexo y diagnóstico principal de los pacientes así como los servicios prescriptores se reflejan en la tabla 1.

La dosis prescrita fue de 15 mg/día en el 80,0% de los pacientes y de 30 mg/día en el 20,0%. La mediana de días de tratamiento con tolvaptán fue de 5 (Rango Intercuartílico RI: 3-45). Dos pacientes continuaron el tratamiento con tolvaptán tras el alta hospitalaria.

Tabla 1. *Características demográficas y clínicas de los pacientes en estudio (n=30)*

Edad media (años) (SD)	70,5 (10,7)
Sexo (%)	
– Varones	60,0
– Mujeres	40,0
Diagnóstico principal (%)	
– Insuficiencia Cardíaca	50,0
– SIADH*	30,0
– Cirrosis	13,3
– Otros	6,7
Servicio Prescriptor (%)	
– Cardiología	40,0
– Medicina Interna	20,0
– Hepatología	10,0
– Unidad Larga Estancia	10,0
– Otros	20,0

* SIADH: Síndrome inadecuado de secreción de hormona antidiurética.

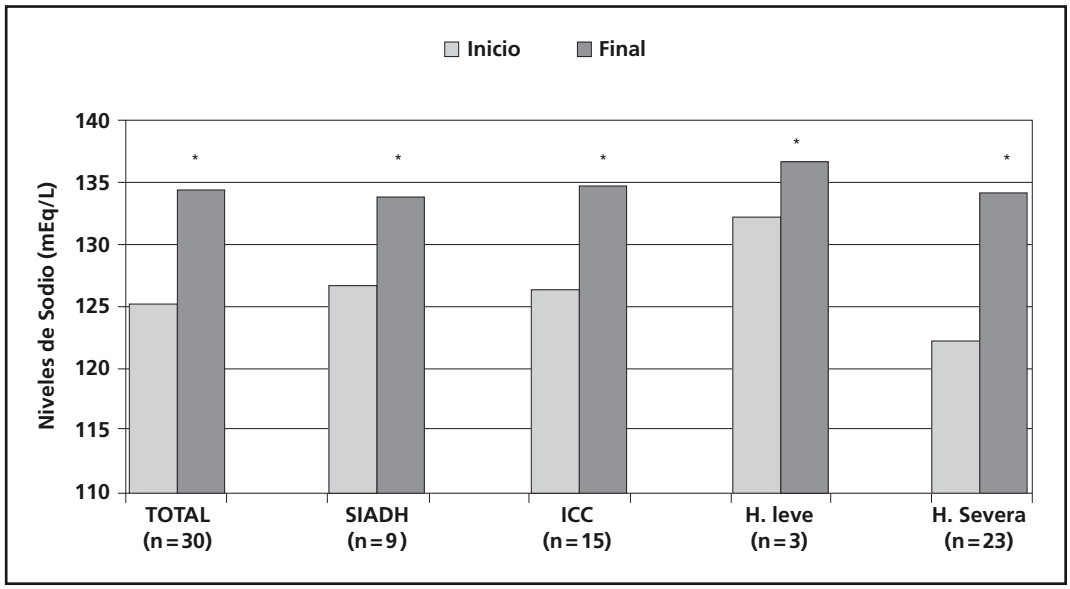


Figura 1. *Incremento de los niveles plasmáticos de sodio tras el tratamiento con tolvaptán. (p<0,05 en todas las comparaciones). IC=Insuficiencia Cardíaca; H=Hiponatremia.*

La media de los niveles de sodio al inicio del tratamiento fue de 125,3±7,3 mEq/L, presentando el 73,3% de los pacientes hiponatremia severa.

La prescripción de tolvaptán fue acorde con lo establecido en la GFT del hospital en el 63,3% de los casos, siendo en su mayoría utilizado en hiponatremia asociada a IC. En cuatro pacientes se prescribió tolvaptán con niveles de sodio ≥ 135mEq/L y en dos pacientes se prescribió a pesar de tener una situación clínica en la que está contraindicada la administración del mismo (anuria).

En el 56,6% de los pacientes solo se realizaron determinaciones de sodio plasmático durante el tratamiento mientras que en el 43,4% restante se realizó alguna otra prueba complementaria: sodio en orina en tres pacientes (10,0%), osmolaridad plasmática en siete pacientes (30,4%), osmolaridad urinaria en cuatro pacientes (16,0%) y volumen de diuresis en siete pacientes (23,3%).

Tolvaptán se asoció a un incremento significativo en los niveles de sodio de 7,5±7,4mEq/L (figura 1), siendo capaz de alcanzar niveles plasmáticos entre 135 y 145 mEq/L en el 53,3% de los pacientes, y de mantener niveles por encima de 130 mEq/L en el 73,3% de los casos. Tolvaptán consiguió incrementos significativos en todos los grupos estudiados (figura 1). Así, el incremento de los niveles de sodio fue de 12,1±7,5 mEq/L en aquellos pacientes con hiponatremia severa y de 4,3±2,5 mEq/L en pacientes con hiponatremia leve, aunque no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos (p=0,109). Tampoco se encontraron diferencias significativas (p=0,599) entre los incrementos de los niveles de sodio en pacientes con SIADH e IC. En el 73,3% de los pacientes se prescribió furosemida junto a tolvaptán, sin encontrarse diferencias significativas en el incremento de sodio plasmático con el grupo de pacientes que no recibió furosemida (8,9±9,8 mEq/L vs 9,1±5,7 mEq/L; p=0,907). Tampoco se encontraron diferencias significativas en el grupo de pacientes con restricción hídrica (20,0%) y sin ella (80,0%) (10,2±8,2 mEq/L vs 5,8±10,1 mEq/L; p=0,475). En todos los pacientes que partían con hiponatremia antes del tratamiento se observó un aumento del sodio plasmático mientras que en dos pacientes de los cuatro que iniciaron tratamiento con valores superiores a 135 mEq/L no se observó incremento en los mismos durante el tratamiento.

Tabla 2. *Niveles analíticos de los parámetros estudiados antes y después del tratamiento con tolvaptán*

	Media (SD) antes del tratamiento	Media (SD) después del tratamiento	p
K (mEq/L) (n=30)	4,4 (0,7)	4,4 (0,6)	0,939
Glucemia (mg/dL) (n=30)	105,7 (37,7)	98,3 (33,4)	0,212
Creatinina (mg/dL) (n=30)	1,3 (0,7)	1,4 (1,1)	0,837
Calcio (mg/dL) (n=10)	8,6 (0,7)	9,1 (0,6)	0,205
Úrico (mg/dL) (n=13)	6,9 (3,0)	7,6 (2,9)	0,039*

* P<0,05 (estadística significativo).

No se observó variación significativa en los niveles plasmáticos de glucosa, potasio, calcio o creatinina antes y después del tratamiento con tolvaptán (tabla 2), ni tras ser analizado por patología (IC y SIADH). Se encontraron diferencias significativas en los niveles de ácido úrico entre los pacientes en los que fue posible su comparación antes y después del tratamiento.

El coste del tratamiento con tolvaptán tuvo una mediana de 375,2 (RI: 300,2-506,5) € por paciente.

Discusión

Hasta la introducción de los vaptanes, el tratamiento de las hiponatremias estaba limitado a restricción hídrica, administración de cloruro sódico hipertónico y el uso de fármacos sin un adecuado perfil de efectividad[3]. La introducción de los antagonistas de vasopresina supone una atractiva opción para el manejo de las hiponatremias. En los ensayos pivotales SALT-1 y SALT-2[6], se observó una recuperación efectiva del sodio plasmático en pacientes con hiponatremia asociada a SIADH, cirrosis o IC. Nuestro grupo de pacientes, con las mismas patologías de base que las descritas en los ensayos pivotales, responden de forma similar al tratamiento con tolvaptán siendo éste capaz de restablecer los niveles de sodio de forma significativa. De igual modo no se observan diferencias en la efectividad del tratamiento tanto si se trata de revertir hiponatremias leves como severas.

Los efectos adversos descritos con mayor frecuencia en los ensayos son: aumento de sed, sequedad de boca e incremento de orina. Una de las limitaciones de nuestro estudio ha sido la imposibilidad de confirmar estos efectos adversos. Por otra parte, hemos encontrado un incremento significativo en los niveles de ácido úrico asociado al uso de tolvaptán. Sin embargo, únicamente se utilizaron datos de trece pacientes, por lo que es necesario ampliar la muestra para confirmar el resultado. Además, todos los pacientes en los que se observa hiperuricemia tenían prescrita al mismo tiempo furosemida, la cual está asociada a la aparición de hiperuricemias.

La hiponatremia asociada a IC o cirrosis, a pesar de ser un criterio de inclusión de los ensayos pivotales para la autorización del fármaco[7], no es una indicación autorizada para el uso de tolvaptán en Europa (sí en EE. UU.). A pesar de ello, la hiponatremia asociada a IC es causa frecuente de prescripción de tolvaptán en nuestro hospital. El incremento en los niveles de sodio en los pacientes de nuestro estudio con hiponatremia asociada a IC es notable, no encontrándose diferencias en la efectividad y seguridad del fármaco con respecto a pacientes con hiponatremia secundaria a SIADH. A pesar de ello, el beneficio clínico potencial de tolvaptán en estas situaciones aún no ha sido demostrado convenientemente[8], por lo que debería vigilarse su uso en este grupo de pacientes.

El coste del tratamiento con tolvaptán, en comparación con medidas utilizadas actualmente para el tratamiento de la hiponatremia, tales como restricción hídrica o solución salina hipertónica es elevado. En 2006 un estudio estimó que tratar la hiponatremia en EE. UU. suponía entre 1,6 y 3,6 millones de dólares anualmente[9]. El tratamiento con un antagonista oral de la vasopresina puede potencialmente disminuir los ingresos hospitalarios y la duración de las estancias con las consiguientes implicaciones económicas. En este sentido un estudio americano, basado en los ensayos SALT-1 y SALT-2, concluye que el uso del tolvaptán está asociado a una disminución de la estancia hospitalaria de los pacientes con SIADH tratados con tolvaptán frente al placebo (4,98 vs 6,19 días) y teniendo en cuenta el coste del fármaco durante 4 días (250 dólares/día), se estima que tolvaptán supone una reducción del coste hospitalario de 694 dólares por ingreso[10].

En conclusión, tolvaptán es una alternativa efectiva tanto en pacientes con hiponatremia leve o severa con una seguridad y una tolerancia aceptable y con el beneficio potencial de disminuir la estancia hospitalaria y el ahorro económico que ello conlleva.

Bibliografía

1. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. Am J Med. 2006;119 (7 Suppl 1):S30-5.
2. Gill G, Huda B, Boyd A, Skagen K, Wile D, Watson I, van Heyningen C. Characteristics and mortality of severe hyponatraemia a hospital-based study. Clin Endocrinol (Oxf). 2006;65:246-9.
3. Sterns RH. Treatment of hyponatremia: Sindrome of inappropiate antidiuretic hormone secretion (SIADH) and reset osmostat. [Monografía en Internet]. Emmett (MA): UpToDate; 2011 [acceso 30 de diciembre de 2011]. Disponible en: http://www.uptodate.com/
4. Shoaf SE, Bramer SL, Bricmont P, Zimmer CA. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between tolvaptan, a non-peptide AVP antagonist, and furosemide or hydrochlorothiazide. J Cardiovasc Pharmacol. 2007;50:213-22.
5. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2 receptor antagonist, for hyponatremia. N Engl J Med. 2006;355:2099-112.
6. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. N Engl J Med. 2006;355:2099-112. (Ensayos SALT-1 y SALT-2).
7. Gross PA, Wagner A, Decaux G. Vaptans are not the mainstay of treatment in hyponatremia: perhaps not yet. Kidney Int. 2011;80:594-600.
8. Zmily HD, Daifallah S, Ghali JK. Tolvaptan, hyponatremia, and heart failure. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2011;4:57-71.
9. Boscoe A, Paramore C, Verbalis JG. Cost of illness of hiponatremia in the United States. Cost Effectiveness and Resource Allocation. 2006;4:10-20.
10. Dasta JF, Chiong JR, Christian R, Lin J. Evaluation of costs associated with tolvaptan-mediated hospital length of stay reduction among US patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, based on SALT-1 and SALT-2 trials. Hosp Pract (Minneap). 2012;40:7-14.

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

ORIGINALES

Evaluación económica del tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria crónica refractaria con agonistas del receptor de la trombopoyetina

J. Parrondo[1*], C. Grande[2], J. Ibáñez[3], J. Palau[4], J. A. Páramo[5] y G. Villa[1]

[1]Departamento de Evaluación de Medicamentos, GlaxoSmithKline España, Madrid. [2]Servicio de Hematología, Hospital 12 de Octubre, Madrid. [3]Servicio de Hematología, Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena. [4]Servicio de Hematología, Hospital La Fe, Valencia. [5]Servicio de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

Resumen

Objetivo: Desarrollar una herramienta de apoyo a la decisión en la selección de agonistas del receptor de trombopoyetina en el tratamiento de pacientes adultos con trombocitopenia inmune primaria crónica (PTI) refractaria.

Métodos: Análisis coste-efectividad estocástico con un modelo de Markov de seis estados: estable, sangrado tipo 2, 3 ó 4, post-sangrado 4 y muerte. Cada simulación analiza un escenario aleatoriamente generado que describe las características del paciente, los resultados medidos en años de vida ajustados a calidad (AVACs) y los costes (en €2011). Se obtuvieron distribuciones a partir de los datos para España de la Encuesta Europea de Salud de 2009, de la estimación de población para 2011 del INE, de los estudios a 6 meses de Eltrombopag y Romiplostim, de las utilidades obtenidas de la bibliografía y de las tarifas oficiales en España para procesos y actividad. Se generaron 10.000 escenarios aleatorios y se simuló la evolución de los pacientes de cada escenario durante un horizonte temporal de cinco años (ciclos de dos semanas). Perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS). Tasa de descuento anual del 3% para costes y efectos.

Resultados: En 9.983 escenarios Eltrombopag mostró mayor efectividad y en 17 no hubo diferencias. Eltombopag fue la alternativa dominante en 7.048 escenarios y la más coste efectiva en otros 19 (umbral 30.000 €/AVAC).

Conclusiones: Eltrombopag es la alternativa más coste-efectiva en el 70,67% de los escenarios simulados, por lo que su uso podría producir menores costes al SNS.

PALABRAS CLAVE
PTI; Eltrombopag; Agonistas Receptor de Trombopoyetina; Evaluación Económica

Economic evaluation of Thrombopoietin Receptor Agonists in the treatment of chronic Primary Immune Thrombocytopenia

Abstract

Purpose: To develop a tool to assist the decision-making for selection of Thrombopoyetin Receptor Agonists of adult patients with chronic immune primary thrombocytopenia (PTI).

Methods: Stochastic cost-effectiveness analysis with a 6-Health-States Markov model: stable, bleeding type 2, 3 or 4, post-type 4 bleeding and death. Each simulation analyzes a randomly generated scenario that describes patients characteristics, results measured in quality adjusted life years (QALYs) and costs (in €2011). Distributions were obtained from the Spanish data of the European health survey of 2009, the INE estimate of population for 2011 and the 6-months clinical studies for Eltrombopag and Romiplostim. Utility values were obtained from the literature and the costs from Spanish official rates lists. A set of 10.000 random scenarios were generated and the patients evolution of each scenario was simulated during a time horizon of five years (in 2-weeks cycles). National Health System Perspective was used and the annual discount rate was set at 3%.

Results: Eltrombopag showed more effectiveness in 9.983 scenarios and there was no difference in 17. In 7.048 scenarios the alternative Eltombopag was dominant. It was cost-effective in another 19 (threshold 30,000 € /AVAC).

Conclusions: Eltrombopag was the most cost-effective alternative in 70,67% of the simulated scenarios and its use could produce lower costs to the NHS.

KEYWORDS
ITP; Eltrombopag; Thrombopoyetin Receptor Agonists; Economic Evaluation

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: Javier.g.parrondo@gsk.co (Javier Parrondo)
Correo postal: Depart. de Evaluación de Medicamentos GlaxoSmithKline, Parque Tecnológico de Madrid, C/ Severo Ochoa, 2, 28760 Tres Cantos (Madrid)

Recibido el 26 de septiembre de 2012; aceptado el 29 de marzo de 2013.

DOI: 10.7399/FH.2013.37.3.526

Introducción

La Trombocitopenia Inmune Primaria o PTI (anteriormente conocida como Púrpura Trombocitopénica Idiopática) es una enfermedad autoinmune adquirida, de características y curso clínico muy variable, en la que se produce tanto una destrucción acelerada de plaquetas como una producción inadecuada de las mismas. El diagnóstico de la enfermedad se realiza por exclusión de otras enfermedades que cursan con trombocitopenia, cuando el paciente presenta de forma aislada un recuento plaquetario inferior a 100 x 10^9/L[1,2]. La enfermedad tiene un curso crónico y puede llegar a amenazar la vida de los pacientes por la potencial letalidad de las hemorragias que se producen a consecuencia de la trombocitopenia.

La PTI se encuentra enmarcada dentro del grupo de las denominadas enfermedades raras debido a su baja prevalencia. Aunque no existen estudios epidemiológicos europeos, los datos de los estudios realizados en población adulta americana muestran una prevalencia de 23,6 casos por cada 100.000 habitantes[3], similar a la estimada para Europa por Orphanet a partir de datos procedentes de la bibliografía (Orphanet Report Series November 2012 - Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. Disponible en http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_ alphabetical_list.pdf). La escasez de estudios epidemiológicos es algo habitual en las enfermedades raras.

En el caso de la PTI crónica, la respuesta a los tratamientos más comunes es baja, las tasas de recaída son altas y la frecuencia y gravedad de los efectos adversos de los tratamientos comunes con frecuencia conllevan la interrupción de los mismos[1,2,4].

Ante la necesidad de tratamientos efectivos y con menos efectos adversos, se han desarrollado los Agonistas del Receptor de Trombopoyetina (ART), cuyo mecanismo de acción consiste en estimular la producción de plaquetas para conseguir un incremento del recuento plaquetario, lo que supone un nuevo concepto de abordaje terapéutico en la historia de la PTI.

Los dos únicos ART actualmente disponibles son Eltrombopag, de uso oral y Romiplostim, de administración subcutánea. Ambos han sido aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de pacientes adultos esplenectomizados con PTI crónica que son refractarios a otros tratamientos. Se puede también considerar su utilización como segunda línea en pacientes adultos no esplenectomizados en los que la cirugía está contraindicada[5-8].

La toma de decisiones respecto a qué ART utilizar se ve dificultada por la heterogeneidad en la edad, sexo, peso y ausencia o presencia de bazo de los posibles pacientes tributarios de recibir tratamiento cuya variabilidad genera incertidumbre tanto en los resultados en salud obtenidos como en los costes incurridos por las distintas alternativas de tratamiento. La imposibilidad de determinar un caso base representativo sobre el que basar el estudio hace inapropiada la aproximación habitualmente utilizada basada en la determinación de un ratio de coste-efectividad incremental para dicho caso (enfoque determinístico). Para solucionar este problema, se ha optado por la utilización de técnicas de microsimulación que, mediante la generación aleatoria de un número representativo de posibles escenarios, permite la determinación de la alternativa más probablemente coste-efectiva (enfoque estocástico). Se reduce así la incertidumbre y se facilita que la toma de decisiones sobre la selección de la alternativa de tratamiento se realice de una forma informada.

El objetivo del presente trabajo fue dar soporte a la toma de decisiones de selección de ART mediante el desarrollo de un modelo de microsimulación que evaluara y comparara la relación coste-efectividad de ambos tratamientos en un amplio abanico de posibles escenarios para determinar la alternativa con mayor probabilidad de mostrarse coste-efectiva para el SNS en el tratamiento de pacientes adultos con trombocitopenia inmune primaria crónica refractaria.

Métodos

Modelo

El estudio ha consistido en el desarrollo y aplicación de un modelo matemático estocástico utilizando técnicas de microsimulación. Se generaron aleatoriamente 10.000 posibles escenarios que fueron utilizados para alimentar una cadena de Markov descriptiva del curso de la enfermedad en los pacientes susceptibles de ser tratados con ART por medio de una estructura de 6 estados de salud mutuamente excluyentes por los que transitan los pacientes.

Las alternativas evaluadas son el tratamiento con Eltrombopag y el tratamiento con Romiplostin, dos nuevos ARTs con indicación en PTI crónica refractaria.

La definición de los distintos estados de salud se ha realizado según la aparición o no de eventos de sangrado clínicamente significativos. Así, el paciente puede estar en *estado estable* (paciente sin sangrado o con sangrado tipo 1), *sangrados tipos 2*, *3* y *4*, en *estado de especial seguimiento post-sangrado tipo 4* ó *muerte* (estado absorbente). A lo largo de los ciclos bisemanales los pacientes pueden, permanecer en su estado (en el caso de los estados estable, en especial seguimiento o muerte) o transitar a estados en los que no puede permanecer más de un ciclo (sangrados 2, 3 y 4) tal y como se representa en la figura 1. Debe mencionarse que, debido a la insuficiencia de datos al respecto, en el modelo no se han tenido en cuenta los posibles estados derivados de los efectos adversos.

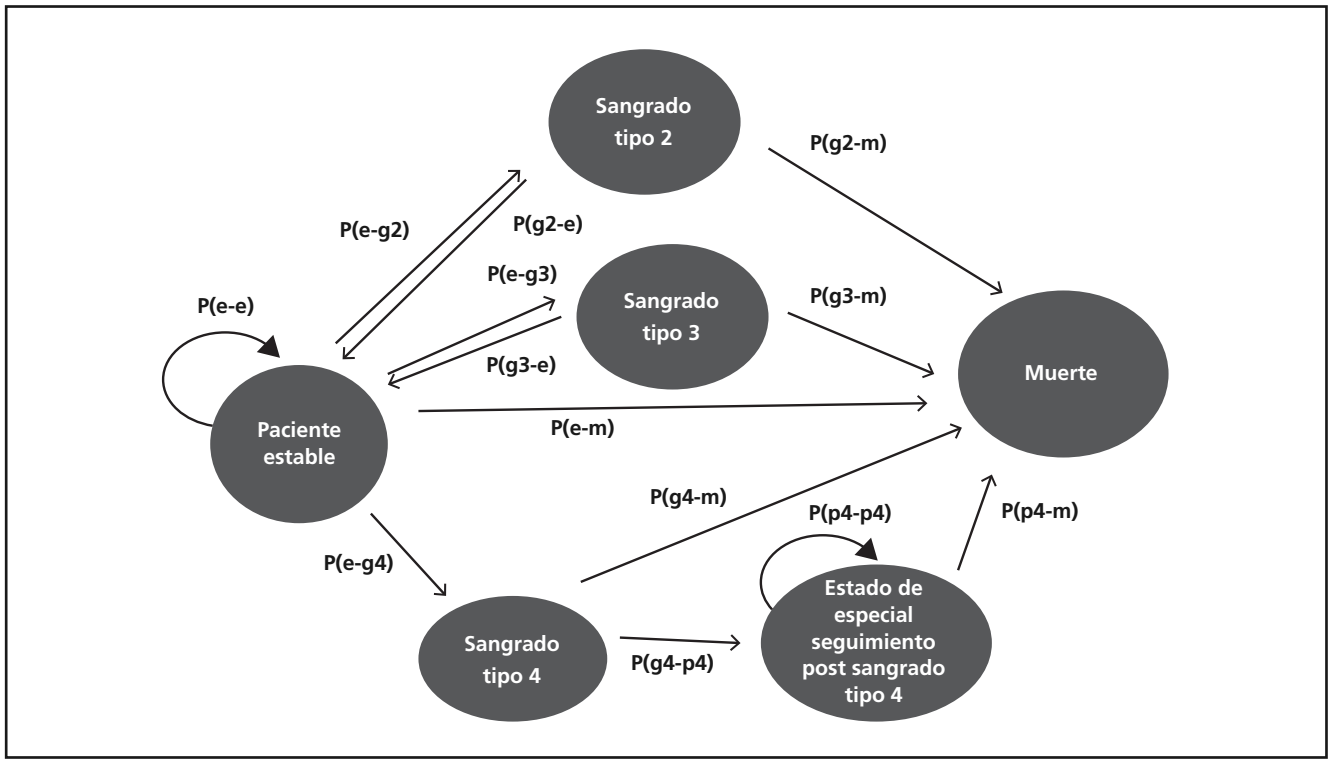


Figura 1. **P(e-e):** *Probabilidad de permanecer estable;* **P(e-m):** *Probabilidd de muerte de un paciente estable;* **P(e-g2):** *Probabilidad de sufrir un sangrado tipo 2;* **P(g2-e):** *Probabilidad de recuperarse tras un sangrado tipo 2;* **P(g2-m):** *Probabilidad de muerte por un sangrado tipo 2 (se asume igual a la probabilidad de muerte de un paciente estable);* **P(e-g3):** *Probabilidad de sufrir un sangrado tipo 3;* **P(g3-e):** *Probabilidad de recuperarse tras un sangrado tipo 3;* **P(g3-m):** *Probabilidad de muerte por un sangrado tipo 3;* **P(e-g4):** *Probabilidad de sufrir un sangrado tipo 4;* **P(g4-m):** *Probabilidad de muerte por un sangrado tipo 4;* **P(g4-p4):** *Probabilidad de recuperarse de un sangrado tipo 4 (quedando en un estado de especial seguimiento);* **P(p4-p4):** *Probabilidad de permanecer en el estado de especial seguimiento;* **P(p4-m):** *Probabilidad de muerte del paciente en estado de especial seguimiento.*

Definimos escenario como el conjunto de variables que van a caracterizar al paciente (edad, sexo, peso y presencia o ausencia de bazo), a las probabilidades de transición entre estados para ambas alternativas, a los resultados en salud aplicables a cada estado de salud y a los costes imputables a dichos estados. Cada escenario se ha generado aleatoriamente a partir de las distribuciones matemáticas que describen estas variables. La estimación de cada una de las distintas distribuciones se menciona más adelante dentro de este apartado.

La validación de la estructura y de las asunciones realizadas en el modelo se ha realizado por medio de un panel de expertos formado por cuatro hematólogos clínicos con experiencia en el manejo y tratamiento de pacientes con PTI crónica.

El modelo permite obtener, para cada uno de los escenarios propuestos, los resultados producidos en forma de utilidades medidas como ganancia en años de vida ajustados por calidad (AVACs) y costes incurridos por cada una de las alternativas (actualizados a €2011). A partir de éstos se calcularon los resultados y costes incrementales que supone el uso de la alternativa Eltrombopag frente a la de Romiplostim para, de esta forma, obtener el Ratio de Coste Efectividad Incremental (RCEI) según la fórmula:

$$RCEI = \frac{\text{Coste alternativa Eltrombopag} - \text{Coste alternativa Romiplostim}}{\text{Utilidad alternativa Eltrombopag} - \text{Utilidad alternativa Romiplostim}}$$

Los movimientos entre los estados se describen como probabilidades según los riesgos asociados a la aparición del evento que produce dicha transición.

El modelo asume que los riesgos asociados a la mortalidad se deben a los derivados del propio estado de salud, de forma que, en la mortalidad derivada de encontrarse en el estado estable, con sangrados tipo 2, 3 y 4 ó en estado de especial seguimiento, no influyen los efectos adversos al tratamiento con ART. La descripción de los tipos de sangrado 1, 2, 3 y 4 se muestran en la tabla 1.

La mortalidad derivada de estos estados se ha obtenido a partir de los datos de la encuesta de morbilidad hospitalaria de 2009 y de la estimación de la población española de 2009 procedentes del Instituto Nacional de Estadística[9,10].

Las alternativas de tratamiento van a producir una modificación de los riesgos asociados a la aparición de los distintos eventos de sangrado. Estos distintos riesgos se han calculado a partir de los datos de sangrado del ensayo clínico RAISE en el caso de Eltrombopag[6,11] y de

Tabla 1. *Tipos de sangrados. Escala de sangrado de la Organización Mundial de la Salud*

Grado	Definición
0	Ausencia de sangrado
1	Sangrado petequial
2	Hemorragia moderada
3	Hemorragia grave
4	Hemorragia grave con compromiso vital

Adaptado de Fogarty PF, Tarantino MD, Brainsky A, Signorovitch J, Grotzinger KM. Selective validation of the WHO Bleeding Scale in patients with chronic immune thrombocytopenia. Current Medical Research & Opinion. 2012;28:79-87.

los ensayos clínicos de NCT00102323 y NCT00102336[12,13] en el caso de Romiplostim.

Para la obtención de las distintas probabilidades de transición entre cada estado de salud se han utilizado la mortalidad asociada a los eventos de sangrado y los riesgos de aparición del evento de cada alternativa. La caracterización de estas probabilidades se ha realizado mediante distribuciones Beta. Para la obtención de los parámetros alfa y beta que definen estas distribuciones se utilizó el método de los momentos[14].

Población del estudio

Cada escenario define la edad, sexo, peso y presencia o ausencia de bazo en el paciente por medio de sus distribuciones obtenidas teniendo en cuenta las características de la población española. Para ello se utilizaron los datos para España de la Encuesta Europea de Salud de 2009[15] y la estimación de población española a 1 de julio de 2011 (población por fecha de referencia, comunidad autónoma, sexo y edad) del INE[10]. Según datos no publicados, del 48% de pacientes con PTI que requieren tratamiento existe un 54% no controlado que, en un 81% es subsidiario de esplenectomía. De estos un 20% son refractarios a esta.

Dado que la indicación de ambos tratamientos restringe su uso a pacientes esplenectomizados refractarios y a pacientes refractarios en los que la esplenectomía está contraindicada, el panel de expertos consensuó que el uso de estos fármacos dentro de su indicación se reparte entre un 80% de pacientes esplenectomizados (con una variación entre el 75 y el 85%) y el resto en pacientes en los que la esplenectomía está contraindicada.

La tabla 2 muestra un resumen de las características de los pacientes aleatoriamente generados junto a una comparación con las características de los de los análisis de sensibilidad.

Horizonte temporal, perspectiva y descuento

El horizonte temporal de la simulación fue de cinco años debido a que éste es el período sobre el que los estudios de extensión de ambas alternativas de tratamiento han mostrado datos sobre seguridad y eficacia.

Para la realización del estudio se ha adoptado la perspectiva del SNS español. Por lo tanto, se han considerado únicamente los costes directos sanitarios.

Se aplicó un descuento del 3% para los costes y los beneficios (AVG y AVAC), y se realizó un análisis de sensibilidad aplicando descuentos del 0% y el 5%, según las recomendaciones de la propuesta de guía de evaluaciones para España[16].

Estimación de las utilidades

Para la estimación de las distribuciones a aplicar para las utilidades se realizó una búsqueda en las bases de datos de utilidades: CEA Registry (consulta 21/09/2011), EURONHEED (consulta 21/09/2011) y NHS EED (consulta 21/09/2011). Asimismo se revisaron las páginas web de las principales Agencias de Evaluación para la búsqueda de datos no publicados. De las quince publicaciones seleccionadas[19-33] se obtuvieron valores para las utilidades de los estados estable, sangrado tipo 3, sangrado

Tabla 2. *Características de los pacientes de escenarios base y de análisis de sensibilidad*

	Escenarios base		Sin descuento (0%)		Descuento 5%		Análisis de sensibilidad con peso mínimo de 50 kg*		Análisis de sensibilidad con peso mínimo de 60 kg*		Análisis de sensibilidad % esplenectomías**		Igual efectividad	
Pacientes	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Total	10.000	100,00%	10.000	100,00%	10.000	100,00%	10.000	100,00%	10.000	100,00%	10.000	100,00%	10.000	100,00
Mujeres	6.210	62,10%	6.310	63,10%	6.233	62,33%	6.261	62,61%	6.240	62,40%	6.220	62,20%	6.228	62,28%
Edad media (años)	47	(–)	47	(–)	47	(–)	47	(–)	47	(–)	47	(–)	47	(–)
Peso medio (kg)	70,27	(–)	70,17	(–)	70,48	(–)	70,65	(–)	72,2	(–)	70,45	(–)	70,47	(–)
Esplenectomizados	8.156	81,56%	8.144	81,44%	8.147	81,47%	8.255	82,55%	8.141	81,41%	7.144	71,44%	8.169	81,69%

* Análisis de sensibilidad utilizando para el peso mínimo de los pacientes un umbral mínimo de 50 kg y 60 kg.

** Análisis de sensibilidad utilizando para el porcentaje de esplenectomías un rango de entre el 65% y el 75% de los pacientes.

Tabla 3. *Distribuciones de utilidad según estado de salud*

	Distribución	Alfa	Beta	Referencias
U_estable	Beta	14,19910056	2,72574664	*26, 27, 28*
U_tipo_2	= ((2*U_tipo_3)+(12*U_estable))/14			Panel expertos
U_tipo_3	Beta	8,387827682	3,86995807	*20, 25, 28-32*
U_tipo_4	Beta	9,490169494	8,27217983	*19, 22, 31, 32*
U_p_4	Beta	2,799650078	1,50750389	*19, 22*
U_muerte		Constante = 0		NA

U_estable: Utilidad del paciente en el estado de estable; **U_tipo_2:** Utilidad del paciente en el estado de sangrado tipo 2; **U_tipo_3:** Utilidad del paciente en el estado de sangrado tipo 3; **U_tipo_4:** Utilidad del paciente en el estado de sangrado tipo 4; **U_p_4:** Utilidad del paciente en el estado de especial seguimiento.

tipo 4 y estado de especial seguimiento post-sangrado tipo 4. A partir de los valores obtenidos de la bibliografía se calcularon sus distribuciones Beta (método de los momentos). No siendo posible la obtención de utilidades publicadas para el sangrado tipo 2, el panel de expertos concluyó que era factible aproximar la utilidad del estado en que el paciente sufre este tipo de sangrado imputando a éste de dos días con la utilidad de sangrado tipo 3 y doce días con la utilidad estable. A la utilidad del estado absorbente muerte se le asignó un valor de 0. Las distribuciones obtenidas se muestran en la tabla 3.

Recursos y costes

Para la estimación de los costes a imputar se han utilizado las tarifas oficiales publicadas en España para la asignación de recursos o la imputación de procesos por la vía de los Grupos Relacionados con el Diagnóstico (GRDs). Mediante el panel de expertos se validaron las asunciones relativas a la asignación de recursos y procesos. A partir de las distintas tarifas se obtuvieron las distribuciones de costes a utilizar en el modelo. Las descripciones y principales valores de dichas distribuciones pueden consultarse en la tabla 4. Los costes han sido actualizados a € (2011).

Tabla 4. *Distribuciones de costes*

	Distribución	Media Ln(x)	DE ln(x)	Referencias
C_tipo_3	Lognormal	8,175726424	0,051007732	Distribuciones obtenidas a partir de tarifas oficiales *(véase tabla 7)*
C_Tipo4leve	Lognormal	8,657919291	0,193776921	
C_tipo4cc	Lognormal	10,17964368	0,227811881	
C_Espec	Lognormal	4,542259064	0,264087253	
C_Fisio	Lognormal	2,765170086	0,467260053	
C_Logopeda	Lognormal	2,607406592	0,688047174	
C_TerapOcupacional	Lognormal	2,280502555	0,289071043	
C_TAC	Lognormal	5,277368518	0,051608515	
C_ Urgencias	Lognormal	5,292416961	0,331890462	
C_tipo_2	=(0,6*C_Espec)+(0,3*C_Urgencias)			Opinión de expertos
C_tipo_4	=(0,2*C_Tipo4leve)+(0,8*C_Tipo4cc)			
C_Rehab	=(6*C_Espec)+[65*(C_Fisio + C_Logopeda)]+(39*C_TerapOcupacional)			
C_muerte	Constante = 0			

C_tipo_2: Coste de sufrir un sangrado tipo 2; **C_tipo_3:** Coste de sufrir un sangrado tipo 3; **C_tipo_4:** Coste de sufrir un sangrado tipo 4; **C_Tipo4leve:** Coste de sufrir un sangrado tipo 4 de tratamiento no quirúrgico; **C_Tipo4cc:** Coste de sufrir un sangrado tipo 4 de tratamiento quirúrgico; **C_Espec:** *Coste de la consulta de médico especialista (neurocirujano, hematologo, médico rehabilitador);* **C_Rehab:** Coste del proceso de rehabilitación; **C_Fisio:** Coste de consulta de fisioterapeuta funcional; **C_Logopeda:** Coste de consulta de logopeda; **C_TerapOcupacional:** Coste de consulta de terapia ocupacional; **C_TAC:** Coste de Tomografía Axial Computarizada; **C_Urgencias:** Coste de consulta en urgencias; **C_muerte:** Coste del estado absorbente muerte.

Costes de las alternativas de tratamiento

Como ambas alternativas de tratamiento son de ámbito hospitalario se utilizaron los precios de venta laboratorio (PVL), ya que el hospital obtiene los mismos por venta directa mientras que los PVP imputan márgenes del canal de distribución y farmacias. A partir de los PVL se obtuvieron el coste/día de las posibles dosis de Eltrombopag (25, 50 ó 75 mg) y el coste por microgramo de Romiplostim necesario para poder obtener el coste de la dosis.

Para el cálculo del coste de tratamiento de Eltrombopag, sus dosis se obtuvieron mediante los datos procedentes del ensayo RAISE[11]. Con éstos se generó una distribución discreta que adjudicó aleatoriamente una dosis a cada uno de los escenarios generados. Al coste del tratamiento con Eltrombopag se añadió el coste de la realización de una prueba de función hepática cada cuatro semanas.

En el caso de Romiplostim las distribuciones de dosis en pacientes esplenectomizados y no esplenectomizados se obtuvieron a partir de los datos de su estudio de registro[13]. El coste semanal del mismo se obtuvo al multiplicar su coste por microgramo por la dosis (en microgramos/kilogramo y semana), y por el peso del paciente en kilogramos. El modelo no imputó costes derivados de la recomposición y administración subcutánea de Romiplostim debido a la dificultad de asignar un valor a los mismos.

Costes imputables a los estados de salud

- Coste de sangrado tipo 2: se asumió que el coste de este sangrado era equiparable a la suma de un 60% del coste de una visita al hematólogo y de un 30% de una visita a urgencias. Durante este evento no se suspende el tratamiento por lo que se imputan los catorce días de tratamiento.
- Coste de sangrado tipo 3: se aplicó un coste por proceso imputando al mismo la tarifa del GRD 174 (hemorragia gastrointestinal). El coste imputado corresponde a una semana de proceso e incluye todos los costes relacionados con éste incluyendo el tratamiento, por lo que se imputan únicamente siete días de tratamiento adicional (si se imputaran catorce días se incurriría en un error por realizar una doble imputación del tratamiento en el período de aplicación del GRD).
- Coste de sangrado tipo 4: se asumió que este sangrado se podía aproximar por la imputación de un 20% del coste del GRD 810 (hemorragia intracraneal leve - médica) y un 80% del coste del GRD 833 (hemorragia intracraneal grave - quirúrgica), se considera que la imputación del GRD se corresponde con un ciclo de catorce días por lo que no se imputa coste adicional de tratamiento.
- Coste de estado de especial seguimiento post-sangrado tipo 4: se asumió que tras una hemorragia intracraneal se imputarían los costes de una visita de seguimiento con el neurocirujano en el ciclo posterior al sangrado, más el coste de una visita semanal al hematólogo durante un mes, seguidas de una visita mensual por otros cinco meses y posteriormente una visita trimestral. A estos costes hay que añadir los costes del proceso de rehabilitación al que deben someterse el 80% de estos pacientes. Se asumió que este sangrado se produce por falta de eficacia de los ART, por lo que se interrumpe su tratamiento.
- Costes del proceso de rehabilitación: se asumió una visita mensual al médico rehabilitador, y cinco sesiones semanales de fisioterapia y de logopeda y tres sesiones semanales de terapia ocupacional durante seis meses de tratamiento. Ante la variabilidad y la dificultad de su imputación, no se tuvieron en cuenta los costes derivados de ayudas técnicas (sillas eléctricas, orto-prótesis…).

Análisis de sensibilidad

Con el fin de analizar el efecto que en los resultados del modelo pudieran causar las variaciones en la efectividad de las alternativas, el peso medio del paciente, el porcentaje de esplenectomizados y descuento. Se realizaron los siguientes análisis de sensibilidad:

- Igual efectividad de ambas alternativas.
- Consideración de un peso mínimo de 50 kg y 60 kg.
- Disminución en 10 puntos porcentuales en el rango de pacientes esplenectomizados menor (rango 65%-75%).
- Resultados sin descuento y aplicando una tasa del 5%.

Resultados

De los 10.000 escenarios generados Eltrombopag mostró mayor efectividad en 9.983 (99,83%). Además, en 7.048 de éstos (70,48%), Eltrombopag resultó ser la alternativa dominante (mayor efectividad a menor coste) y en otros 19 (0,19%) la alternativa más coste-efectiva. En la figura 2, se representa el plano coste-efectividad incremental de los 10.000 escenarios.

De los diecisiete escenarios en los que no se presentaron diferencias de efectividad (0,17% del total), Eltrombopag fue la alternativa menos costosa en 14 de ellos (0,14% del total).

En relación a los análisis de sensibilidad los resultados son estables en función de la variable descuento. Las pequeñas variaciones detectadas parecen ser fruto de la generación aleatoria de los escenarios y no del efecto de las variables. El ajuste de peso a un mínimo de 50 kg, produce un aumento del peso medio de menos de 0,5 kg e incrementa en más de un 1% el porcentaje de escenarios en los que Eltrombopag se muestra dominante. Esta tendencia se ve acentuada cuando se traslada el mínimo a 60 kg, donde el incremento respecto al conjunto de

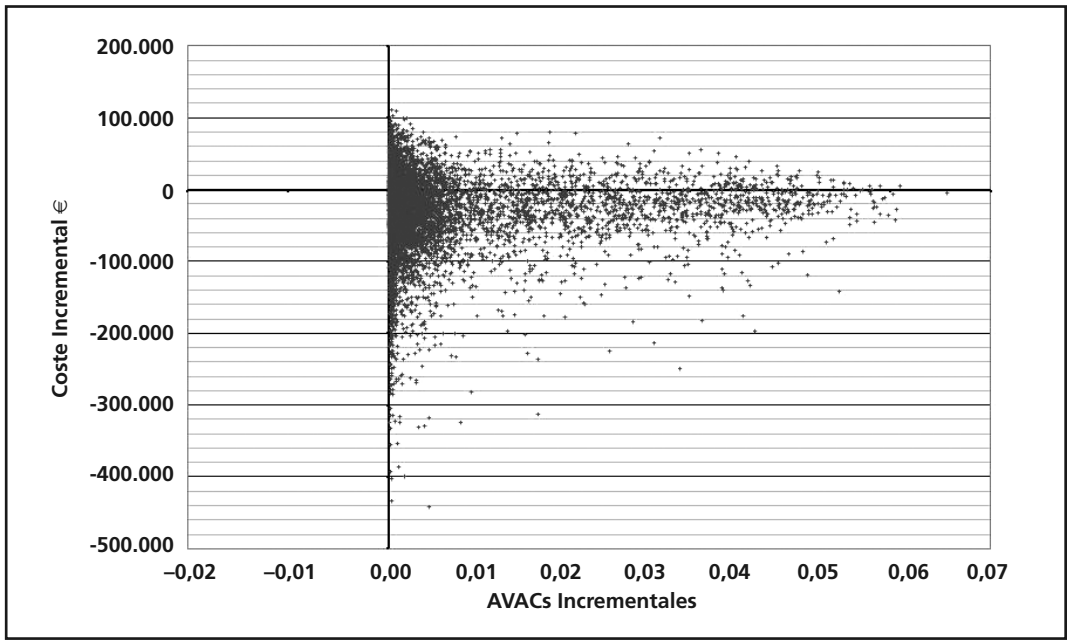


Figura 2. *Plano coste-efectividad incremental de los 10.000 escenarios generados.*

escenarios de base es de 5 puntos porcentuales. En sentido contrario, una disminución del 10% en el rango del porcentaje de pacientes esplenectomizados (pasar de 75%-85% a 65%-75%) produce un descenso de un 5% en el porcentaje en el que Eltrombopag se muestra dominante. En el caso del análisis ejecutado igualando la efectividad de ambas alternativas, la proporción de escenarios en los que Eltrombopag es la alternativa menos costosa es similar a la proporción de escenarios en los que se muestra dominante cuando se tiene en cuenta la efectividad. La figura 3 muestra la distribución de escenarios a igualdad de efectividad.

Para facilitar su comparación, los resultados del modelo base y los de los distintos análisis de sensibilidad se muestran en las tablas 5 y 6.

Discusión

El enfoque estocástico del modelo[17], con la utilización de datos aleatoriamente generados a partir de las corres-

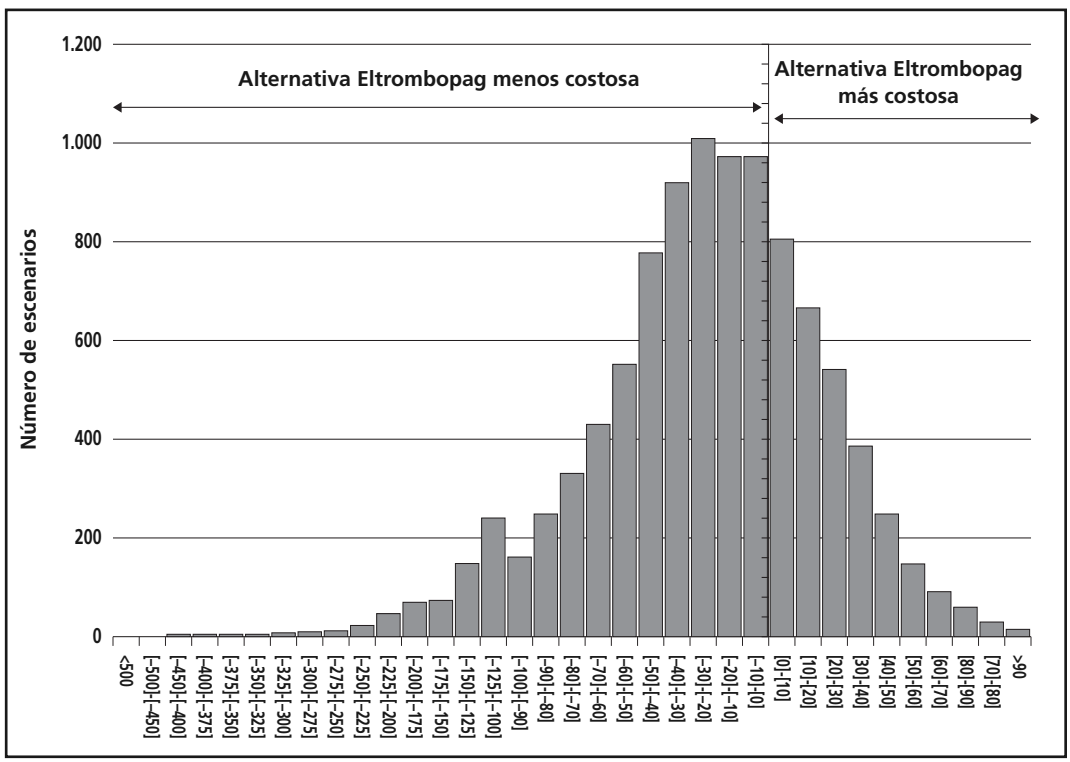


Figura 3. *Distribución de escenarios simulados en relación a su coste.*

Tabla 5. *Resumen de resultados y comparación con los análisis de sensibilidad*

	Escenarios base		Sin descuento (0%)		Descuento 5%		An. Sens. Peso 50 kg*		An. Sens. Peso 60 kg*		An. Sens. % Esplen**	
Pacientes	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Total	10.000	100,00%	10.000	100,00%	10.000	100,00%	10.000	100,00%	10.000	100,00%	10.000	100,00%
Igual efectividad	**17**	**0,17%**	**11**	**0,11%**	**7**	**0,07%**	**15**	**0,15%**	**13**	**0,13%**	**16**	**0,16%**
Eltrombopag más costoso	3	0,03%	5	0,05%	2	0,02%	5	0,05%	0	0,00%	8	0,08%
Eltrombopag menos costoso	14	0,14%	6	0,06%	5	0,05%	10	0,10%	13	0,13%	8	0,08%
Mayor efectividad Eltrombopag	**9.983**	**99,83%**	**9.989**	**99,89%**	**9.993**	**99,93%**	**9.985**	**99,85%**	**9.987**	**99,87%**	**9.984**	**99,84%**
Dominante	7.048	70,48%	7.052	70,52%	7.102	71,02%	7.174	71,74%	7.555	75,55%	6.572	65,72%
Coste-efectivo⁺	19	0,19%	16	0,16%	19	0,19%	13	0,13%	19	0,19%	18	0,18%
No coste-efectivo⁺	2.916	29,16%	2.921	29,21%	2.872	28,72%	2.798	27,98%	2.413	24,13%	3.394	33,94%

* Análisis de sensibilidad utilizando para el peso mínimo de los pacientes un umbral mínimo de 50 kg y 60 kg.

** Análisis de sensibilidad utilizando para el porcentaje de esplenectomías un rango de entre el 65% y el 75% de los pacientes.

⁺ Se ha tenido en cuenta un umbral de 30.000 €/AVAC (procedente de: Sacristan JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L y Pinto JL. ¿ Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? Gac Sanit. 2002;16:334-43).

pondientes distribuciones, minimiza los inconvenientes que pudieran derivarse de realizar la simulación con un enfoque determinístico y con datos procedentes de poblaciones diferentes. Esto mismo es aplicable a costes y utilidades, como se ha visto en estudios previos realizados con el mismo enfoque en nuestro país[18]. Teniendo en consideración que se trata de un modelo teórico que simula de forma simplificada la evolución de los pacientes, sus resultados deben valorarse como estimaciones que nos aproximan a la realidad, por lo que pueden ser útiles como herramienta de apoyo a la toma de decisiones.

El análisis muestra que las dos variables de mayor influencia en los resultados son el peso y la presencia o ausencia de bazo en el paciente. Este hallazgo es coherente con lo observado en los ensayos realizados con Romiplostim[12,13], en los que la dosis utilizada depende del peso y es mayor en pacientes esplenectomizados, lo que, obviamente, supone un incremento del coste de esta alternativa de tratamiento.

Al igualar la efectividad de ambas alternativas, Eltrombopag es la de elección, la menos costosa, en un 70% de los escenarios. Esta proporción coincide con el porcentaje en que se muestra como alternativa dominante cuando se tiene en cuenta la efectividad.

En relación al grupo de 17 escenarios en los que no hubo diferencias en efectividad el análisis mostró que se trataba de pacientes con edad superior a los 95 años. Hay que tener en cuenta que, en estos casos, los AVACs están más condicionados por la mortalidad debida a su avanzada edad que por el efecto que pudiera tener el tratamiento de la PTI.

Para el cálculo de las distribuciones de dosis de Romiplostim, tanto en pacientes esplenectomizados como en no esplenectomizados, se utilizaron las medias semanales descritas en los estudios clínicos[13], lo que puede ser considerado una limitación del modelo. El uso de estas medias da lugar a la disminución o, en el caso de pacientes no esplenectomizados, a la desaparición de las dosis de Romiplostim más elevadas. Esto puede dar lugar a una infravaloración en el coste de esta alternativa de tratamiento.

Asimismo, la infravaloración de los costes de la alternativa de Romiplostim puede también producirse en el caso de pacientes con elevado peso, ya que, aunque los datos no son concluyentes, parece que en los pacientes más obesos se produce una disminución de la respuesta[13], lo que suele llevar a incrementos adicionales de dosis en pacientes con mayor peso.

El modelo asume el aprovechamiento del vial completo de Romiplostim, ya sea para un solo paciente o para varios. En los casos en que no se produjera el aprovechamiento del vial completo se incrementarían los cos-

Tabla 6. *Cuadro resumen de resultados del análisis de sensibilidad igualando la efectividad de las dos alternativas - coste incremental de 5 años de tratamiento con la alternativa eltrombopag frente romiplostim*

Pacientes	n	%
Total	10.000	100%
Eltrombopag menos costoso	7.016	70,16%
Eltrombopag más costoso	2.984	29,84%
≥ 0 y ≤ 10.000 €	806	8,06%
> 10.000 y ≤ 20.000 €	667	6,67%
> 20.000 y ≤ 30.000 €	547	5,47%
> 30.000 €	964	9,64%

Tabla 7. *Listado de tarifas oficiales utilizadas para el cálculo de las distribuciones de costes*

Institución	Fuente
Ministerio de Sanidad. Servicios Sociales e Igualdad	http://www.mspsi.es/estadEstudios/estadisticas/docs/NormaGRD2008/NORMA_2008_AP_GRD_V23_CLUSTER.xls
Cantabria	BOC 05/05/2011 (Disponible en http://boc.cantabria.es/boces/)
Cataluña	DOGC 30/12/2005 (Disponible en http://www20.gencat.cat/portal/site/DOGC/)
Extremadura	DOE 19/02/2008 (Disponible en http://doe.juntaex.es/)
Galicia	DOG 09/10/2009 (Disponible en http://www.xunta.es/diario-oficial-galicia/)
Madrid	BOCAM 10/09/2009 (Disponible en http://www.madrid.org/cs/Satellite?pagename=Boletin/Page/BOCM_home)
Murcia	BORM 06/06/2007 (Disponible en http://www.borm.es/borm/vista/principal/inicio.jsf)
Navarra	BON 14/04/2006 (Disponible en http://www.navarra.es/home_es/Actualidad/BON/)
País Vasco	BOPV 28/07/2003 (Disponible en http://www.euskadi.net/cgi-bin_k54/bopv_00?c)

tes de tratamiento con esta alternativa con lo que aumentaría el número de escenarios en los que Eltrombopag sería la alternativa de elección.

Debido a no disponer de datos suficientes, el desarrollo del modelo no permitió tener en cuenta determinadas variables que podrían tener una potencial influencia en los resultados analizados. Es el caso del uso de medicación concomitante, que no fue tenida en consideración y que, sin duda, podría tener influencia en la efectividad de las alternativas de tratamiento evaluadas, lo que debe ser considerado en nuestro estudio como una limitación. También sería muy útil disponer en el futuro de más datos sobre los efectos adversos que permitieran determinar su influencia a favor de una u otra alternativa.

Por último, los resultados del modelo propuesto deberían confirmarse en ensayos clínicos pragmáticos aleatorizados en los que se compararan directamente ambas alternativas.

De esta forma, a la espera de poder disponer de datos procedentes de ensayos de comparación directa de ambas alternativas, y dado que a juicio del panel de expertos las asunciones presentadas en el presente modelo parecen ser razonables, se puede concluir que existe un 70,67% de probabilidad de que Eltrombopag sea la alternativa más coste-efectiva y, por tanto, que su uso produciría un menor coste al SNS.

Agradecimientos

A Lucía Garvin, médica rehabilitadora adscrita al Servicio de Rehabilitación del Hospital del Henares (Madrid), por su apoyo y aportación a la descripción de los recursos y costes a aplicar en el proceso de rehabilitación incluido en el estado de especial seguimiento post-hemorragia tipo 4.

A Isabel Pérez-Escolano, Departamento Evaluación de Medicamentos, y María José Muñoz, Departamento Médico de GlaxoSmithKline España, por su apoyo y comentarios en la revisión crítica del artículo.

Bibliografía

1. Sanz MA, Vicente García V, Fernández A, López MF, Grande C, Jarque I, et al. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la trombocitopenia inmune primaria. Med Clin (Barc). 2012;138:261.e1-e17.
2. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 2010;115:168-86.
3. Feudjo-Tepie MA, Robinson NJ, Bennett D. Prevalence of diagnosed chronic immune thrombocytopenic purpura in the US: analysis of a large US claim database: a rebuttal. J Thromb Haemost. 2008;6:711-2.
4. Manson SC, Brown RE, Cerulli A, Fernandez Vidaurre C. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. Respiratory Medicine. 2009;103: 975-94.
5. Ficha técnica de Revolade (Consulta 20/09/2011). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001110/WC500089964.pdf
6. EMA - Informe público de evaluación de Revolade (Consulta 20/09/2011). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001110/WC500089967.pdf
7. Ficha técnica de Nplate (Consulta 20/09/2011). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000942/WC500039537.pdf
8. EMA - Informe público de evaluación de Nplate (Consulta 20/09/2011). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000942/WC500039475.pdf
9. INE - Encuesta de Morbilidad Hospitalaria 2009 (Consulta 19/09/2011). Disponible en: http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p414&file=inebase&L=0
10. INE - Estimaciones de la población española 2009 y 2011 (Consulta 19/09/2011). Disponible en: http://www.ine.es/jaxiBD/menu.do?L=0&divi=EPOB&his=0&type=db
11. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. Lancet. 2011;377:393-402.
12. Gernsheimer TB, George JN, Aledort LM, Tarantino MD, Sunkara U, Matthew Guo D, et al. Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). J Thromb Haemost. 2010;8:1372-82.
13. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune

thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. Lancet. 2008;371:395-403.
14. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford Handbooks in health economic evaluation. Oxford University Press. 2006.
15. INE – Datos españoles de la Encuesta Europea de Salud Pública 2009. (Consulta 19/09/2011). Disponible en: http://www.ine.es/prodyser/micro_enceursalud.htm
16. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. Gac Sanit. 2010;24:154-70.
17. O'Brien BJ, Drummond MF, Labelle RJ, Willan A. In search of power and significance: issues in the design and analysis of stochastic cost-effectiveness studies in health care. Med Care. 1994;32:150-63.
18. Mar J, Gutierrez-Moreno S, Chilcotts J. Análisis coste-efectividad de tipo probabilístico del tratamiento de la apnea del sueño. Gac Sanit. 2006;20:47-53.
19. Earnshaw SR, Cost-utility of aspirin and proton pump inhibitors for primary prevention. Arch Intern Med. 2011;171:218-25.
20. Spangler EL, Cost-effectiveness of guidelines for insertion of inferior vena cava filters in high-risk trauma patients. J Vasc Surg. 2010;52:1537-45.
21. Ten Cate-Hoek A J, Cost-effectiveness of ruling out deep venous thrombosis in primary care versus care as usual. J Thromb Haemost. 2009;7:2042-9.
22. Patrick AR, Avorn J, Niteesh CK, Cost-effectiveness of genotype-guided warfarin dosing for patients with atrial fibrillation. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2009;2:429-36.
23. O'Brien SH, Smith KJ. Using thrombophilia testing to determine anticoagulation duration in pediatric thrombosis is not cost-effective. J Pediatr. 2009; 155:100-4.
24. Hu D, Blanchard K, Goldie S J, Grossman D, Levin C. Cost-effectiveness analysis of alternative first-trimester pregnancy termination strategies in Mexico City. BJOG. 2009;116:768-79.
25. Gerson l, Ahmad k, Cost-effectiveness analysis of management strategies for obscure GI bleeding. Gastrointest Endosc. 2008;68: 920-36.
26. Xie F, Blackhouse G, Assasi N, Campbell K, Levin M, Bowen J, et al. Results of a model analysis to estimate cost utility and value of information for intravenous immunoglobulin in Canadian adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. Clin Ther. 2009;31:1082-91.
27. Kunz K, Bowe T, Kuppermann M, Mazonson P, Williamson A. Protein A immunoadsorption column versus splenectomy in the treatment of steroid-resistant immune thrombocytopenic purpura. A cost-effectiveness analysis. Int J Technol Assess Health Care. 1996;12:436-49.
28. Skedgel C, Dewar R, Rayson D, Younis T. Cost-utility of adjuvant hormone therapies with aromatase inhibitors in post-menopausal women with breast cancer: upfront anastrozole, sequential tamoxifen-exemestane and extended tamoxifen-letrozole. Breast. 2007;16:252-61.
29. Perlroth DJ, Gould MK, Sanders GD. Effectiveness and cost-effectiveness of thrombolysis in submassive pulmonary embolism. Arch Intern Med. 2007;167:74-80.
30. Erstad BL. Cost-effectiveness of proton pump inhibitor therapy for acute peptic ulcer-related bleeding. Crit Care Med. 2004;32:1277-83.
31. Pignone M, Earnshaw S, Tice JA, Pletcher MJ. Aspirin, statins, or both drugs for the primary prevention of coronary heart disease events in men: a cost-utility analysis. Ann Int Med. 2006;144:326-37.
32. Pignone M, Earnshaw S, Pletcher MJ, Tice JA. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease in women: a cost-utility analysis. Arch Int Med. 2007;167:2909-295.
33. NICE - TA221 Thrombocytopenic purpura - romiplostim: guidance: Romiplostim for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (Consulta 20/09/2011). Disponible en: http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13467/54219/ 54219.pdf

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

ORIGINALES

Análisis del impacto presupuestario de adalimumab y etanercept en artritis reumatoide y espondiloartropatías

A. González Álvarez[1]*, M. Gómez Barrera[2], J. Borrás Blasco[3] y E. J. Giner Serret[4]

[1]Servicio de Farmacia, Hospital Obispo Polanco, Teruel, España. [2]Grupo de Investigación GIMACES, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad San Jorge, Villanueva de Gállego, Zaragoza, España. [3]Servicio de Farmacia, Hospital de Sagunto, Valencia, España. [4]Servicio de Reumatología, Hospital Obispo Polanco, Teruel, España.

Resumen

Objetivo: Evaluar el impacto económico derivado de la ampliación de los intervalos de administración de adalimumab (ADA) y etanercept (ETN), en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) y espondiloartropatias (EAP) en nuestro ámbito de trabajo.
Material y método: Se desarrolló un modelo de impacto presupuestario (MIP) para estimar la repercusión económica que tendría la ampliación en los intervalos habituales de administración de ADA 40 mg cada dos semanas y ETN 50 mg semanal (escenario A), por ADA 40 mg cada tres semanas y ETN 50 mg cada dos semanas (escenario B) de acuerdo a las guías y recomendaciones que se aplican a estos estudios, especificando la población diana, la perspectiva del estudio, el horizonte temporal y analizando la robustez del estudio a través de un análisis de sensibilidad univariante de tipo umbral.
Resultados: Se incluyeron un total de 71 pacientes en el estudio. La aplicación del MIP mostró unos ahorros anuales para ADA y ETN de 19.784€ y 38.271 € respectivamente. El coste neto, es decir, el ahorro que esto supuso en el horizonte temporal considerado (dos años) ascendió a 116.110 €. El análisis de sensibilidad realizado mostró que el MIP estimado para el periodo de estudio fue muy robusto ya que el resultado neto en diferentes escenarios apenas variaba, manteniéndose negativo en los nuevos escenarios.
Conclusiones: La ampliación de los intervalos de administración de ADA y ETN cada tres semanas y dos semanas respectivamente, sería una estrategia que permitiría generar ahorros en el presupuesto hospitalario cercanos a los 116.110 € en el horizonte temporal considerado, consiguiendo así una optimización del tratamiento con estos fármacos.

PALABRAS CLAVE
Artritis reumatoide; Espondiloartropatías; Análisis de impacto presupuestario; Adalimumab; Etanercept; Inhibidores del factor de necrosis tumoral

Analisis of the budget impact of adalimumab and etanercept in rheumatoid arthritis and spondyloarthropathies

Abstract

Purpose: To assess the economic impact derived from the widening of the administration intervals of adalimumab (ADA) and etanercept (ETN) for the treatment of rheumatoid arthritis (RA) and spondyloarthropathies (SAP) at our working environment.
Material and methods: A budget impact model (BIM) was developed to estimate the economic impact that would have widening the usual administration intervals of ADA, 40 mg every 2 weeks and ETN, 50 mg weekly (scenario A), to ADA, 40 mg every 3 weeks, and ETN, 50 mg every 2 weeks (scenario B) according to the guidelines and recommendations applied to these studies, specifying the target population, the study perspective, the temporal horizon, and analysing the study robustness by a threshold univariate sensitivity analysis.
Results: 71 patients were included in the study. The application of the BIM showed yearly savings for ADA and ETN of 19.784 € and 38.271 €, respectively. The net cost, that is to say the saving that this would imply within the temporal horizon considered (2 years), was 116.110 €. The sensitivity analysis showed that the estimated BIM for the study period was very robust since the net result in the different scenarios varied very little, being negative in the new scenarios.
Conclusions: widening the administration intervals of ADA and ETN to every 3 weeks and 2 weeks respectively, would be a strategy that would allow generating savings in the hospital budget close to 116.110 € for the temporal horizon considered, achieving this way optimization of the treatment with these two drugs.

KEYWORDS
Rheumatoid arthritis; Spondyloarthropathies; Budget impact analysis; Adalimumab; Etanercept; Tumour necrosis factor inhibitors

Farm Hosp. 2013;**37(3)**:192-197

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: agonzalezal@salud.aragon.es (Alejandro González Álvarez)
Correo postal: Servicio de Farmacia. Hospital Obispo Polanco. Avenida Ruiz Jarabo, s/n. 44002 Teruel

Recibido el 20 de marzo de 2013; aceptado el 15 de abril de 2013.

DOI: 10.7399/FH.2013.37.3.581

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica que tiene un gran impacto en la calidad de vida del paciente y origina un coste social y económico importante. Desde sus fases iniciales, afecta a las actividades diarias de las personas que la padecen, no sólo en sus aspectos físicos, sino también en los aspectos sociales, psicológicos y económicos. Se trata de una enfermedad frecuente y su prevalencia varía poco entre países, oscilando entre el 0,5 y 1%[1].

Por otro lado, el término espondiloartropatías (EAP) o espondiloartritis designa genéricamente a enfermedades como la espondilitis anquilosante (EA) y la artritis psoriásica (APs) entre otras[2], donde su prevalencia (0,1-2,5%) varía en función de la etnia, localización geográfica, y sobre todo, de la frecuencia del HLA-B27 en la población general[3].

El tratamiento de estas patologías comprende en sus primeras etapas el uso de AINEs, fármacos modificadores de la enfermedad (FAMEs) tradicionales o combinación de los mismos y fisioterapia, sin embargo, ante la no respuesta a estos tratamientos, disponemos de fármacos como los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF) tales como adalimumab y etanercept.

Adalimumab (ADA), es un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado cuya posología recomendada es 40 mg administrados en semanas alternas[4], mientras que etanercept (ETN), proteína de fusión IgG1 con el receptor de TNF de 75 kDa, se administra a razón de 50 mg semanales[5].

Hoy día existe una considerable cantidad de datos clínicos en relación con la eficacia de estos fármacos y, sin embargo, todavía hay cierta incertidumbre sobre como optimizar su uso en la práctica clínica. Por ello, algunos estudios[6-9] plantean que en determinados casos es posible la modificación del régimen de tratamiento (como reducciones de dosis o ampliación del intervalo de administración), como medida para su optimización.

Desde el punto de vista socioeconómico, los costes anuales derivados de la AR en España se han estimado en 2.250 millones de euros y el coste promedio anual por paciente en los 5.900 € [10,11]. Para la EA, el coste total medio (incluyendo costes directos e indirectos) se sitúa en los 7.920 € por paciente al año y 75.000 € en los casos de mala evolución o de enfermedad grave[12].

El uso generalizado de FAMEs, la incorporación de nuevos agentes biológicos al mercado, la comorbilidad asociada y la incapacidad laboral derivada de estas patologías, junto con el análisis de estos datos, resumen el importante impacto económico que este grupo de enfermedades suponen para el Sistema Nacional de Salud.

Los análisis de impacto presupuestario son estudios cuyo propósito no es otro que estimar las consecuencias financieras de la adopción, utilización y difusión de una nueva intervención sanitaria (medicamento, producto sanitario, tecnología sanitaria) en un determinado entorno y ámbito (Sistema Nacional de Salud)[13] y al mismo tiempo son análisis complementarios a diferentes evaluaciones económicas, tales como estudios coste-efectividad y coste-utilidad[14,15].

Así pues, el conocimiento del impacto económico generado por los diferentes problemas de salud resulta de gran importancia. Esto es debido a que los recursos disponibles para hacer frente al gasto sanitario y social resultan limitados y es necesario diseñar estrategias para un uso eficiente de los mismos.

Por ello, el objetivo del presente estudio consiste en evaluar el impacto económico derivado de la ampliación de los intervalos de administración de ADA y ETN a cada tres semanas y dos semanas respectivamente, en el tratamiento de la AR y EAP en nuestro ámbito de trabajo.

Material y método

Se ha desarrollado un modelo de impacto presupuestario (MIP) para estimar la repercusión económica que tendría la ampliación en los intervalos habituales de administración de ADA 40 mg cada dos semanas y ETN 50 mg semanal (escenario A) en el tratamiento de patologías como la AR y EAP por ADA 40 mg cada tres semanas y ETN 50 mg cada dos semanas (escenario B).

Este modelo se ha llevado a cabo de acuerdo a las guías y recomendaciones que se aplican a estos estudios[16,17], especificando la población diana, la perspectiva del estudio, el horizonte temporal, analizando la robustez del estudio a través de un análisis de sensibilidad univariante de tipo umbral y asumiendo que ambos fármacos son terapéuticamente equivalentes en el tratamiento de dichas patologías.

Población diana

Para determinar el número de pacientes candidatos a formar parte del estudio se tuvieron en cuenta los pacientes diagnosticados de AR y espondiloartropatías como EA o APs, atendidos en las consultas externas del Servicio de Reumatología del Sector Sanitario de Teruel. Los criterios de inclusión fueron: pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, en tratamiento activo con fármacos anti-TNFs como ADA y ETN. Los criterios de exclusión incluyeron: diagnóstico de patologías autoinmunes como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, cambio de tratamiento a otro anti-TNF diferente a ADA o ETN, administración de abatacept o rituximab y discontinuación de tratamiento por efecto adverso a la terapia anti-TNF.

De los pacientes incluidos en el estudio, se recogieron las variables demográficas: edad, sexo, diagnóstico principal y años de tratamiento con terapia anti-TNF. Aquellos pacientes que se mantuvieron en remisión clínica entendiéndose por esta, valores de DAS28 < 2,6 para AR

y APs de afectación periférica y BASDAI < 4 para EA, y sin riesgo de progresión radiológica durante el último año de tratamiento, se modificaría su pauta posológica ampliando el intervalo de administración de los fármacos anti-TNF (ADA 40 mg cada tres semanas y ETN 50 mg cada dos semanas).

Perspectiva del estudio y horizonte temporal

Dado que se trata de un MIP la perspectiva elegida fue la del financiador, en este caso la propia Institución (Hospital) y el Servicio Aragonés de Salud. Sólo se incluyeron aquellos recursos sanitarios financiados públicamente, es decir costes directos generados por cada rama en estudio, no incluyendo por tanto, los costes financiados por el paciente o las pérdidas de productividad laboral u otros costes indirectos. El horizonte temporal considerado fue de dos años (2011-2013).

Análisis de sensibilidad

Dado que todo modelo económico lleva asociado cierto nivel de incertidumbre debido a las asunciones realizadas, se realizó un análisis de sensibilidad univariante y de tipo umbral con aquellas variables en las que se estimó tenían incertidumbre asociada, variando los valores adoptados en el escenario base dentro de un rango que osciló entre ± 50%. Las variables utilizadas fueron: el coste del tratamiento con ADA y ETN, el porcentaje de pacientes en tratamiento con ADA y el porcentaje de pacientes en tratamiento con ETN candidatos a la ampliación de su intervalo posológico.

Descripción del Modelo de Impacto Presupuestario (MIP)

Finalmente, se calculó el ahorro potencial observado tras la modificación del intervalo de administración. Dicho MIP se calculó para ambos fármacos mediante la siguiente fórmula[15]:

$$\text{Impacto presupuestario} = [CMa * (Na - Nnt)] + (CMni * Nni) - (CMa * Na)$$

donde CM_{e1} y CM_{a2} eran el coste medio mensual de los pacientes tratados con ETN 50 mg semanal o ADA 40 mg semanas alternas y N_{e1} y N_{a2} el número de pacientes con esta pauta posológica. CM_{e2}, CM_{a3} y N_{e2}, N_{a3} eran los costes medios mensuales de los pacientes y el número de pacientes que se estimaba adoptarían la nueva intervención (ADA 40 mg cada 3 semanas, ETN 50 mg cada 2 semanas).

También se obtuvieron los ahorros proporcionales en función del porcentaje de pacientes de la población usuarios de la nueva intervención (ampliación del intervalo terapéutico), teniendo en cuenta una introducción progresiva de la misma.

Además las variables económicas por patología incluyeron el coste medio por paciente y coste medio mensual. Los costes de los medicamentos considerados se expresaron en euros (€), referidos a PVL+ IVA (4%) y al periodo de 2012. En el cómputo de estos costes se tuvo en cuenta la deducción del 7,5% estipulada por el Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, para la compra de medicamentos con cargo a fondos públicos del Sistema Nacional de Salud.

Análisis estadístico

Se analizaron las frecuencias expresadas en porcentajes de pacientes para variables cualitativas, y para las variables cuantitativas se calculó la media y desviación estándar (DE).

Se comprobó la normalidad de la distribución con la prueba Shapiro-Wilk y la homogeneidad de varianzas mediante la prueba de Levene. Al no cumplir el supuesto de normalidad se aplicaron pruebas no paramétricas. Así para comparar variables cuantitativas independientes se utilizó el test U de Mann-Whitney y para variables cualitativas se empleó el test χ^2.

El análisis estadístico fue realizado mediante el programa informático PASW Statistics 18.0 (IBM® SPSS software) donde se fijó un umbral de p = 0,05 para aceptar o rechazar la hipótesis nula.

Resultados

El número total de pacientes que formaron parte del estudio fue 71. El resumen de las características demográficas se observa en la tabla 1.

En cuanto a las variables económicas, el coste medio mensual teniendo en cuenta la patología fue de 30.329 € para AR, 13.615 € para APs y 24.262 € en el

Tabla 1. *Características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio*

Variable (unidades)	Etanercept (n = 26)	Adalimumab (n = 45)	p
Edad (años), (DE)	60,1 (12,9)	55,8 (12,7)	0,207
Años de tratamiento anti-TNF	4,49 (3,6)	2,67 (2,4)	0,020*[a]
Diagnóstico (n)			
AR	17	15	
APs	3	11	0,032*[b]
EA	6	19	
Sexo (%)			
Femenino	51,3	48,7	0,012*[b]
Masculino	21,8	78,2	

AR: Artritis Reumatoide; APs: Artritis Psoriásica; EA: Espondilitis Anquilosante; n: número de pacientes; DE: desviación estándar; * valor estadísticamente significativo. Análisis estadístico: [a]Test U de Mann-Whitney, [b]Test χ^2; nivel de significación p< 0,05.

caso de EA. El coste total para las tres indicaciones ascendió a 68.206 €. El coste medio mensual por paciente para ADA y ETN antes y tras la ampliación del intervalo de administración se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. *Coste medio mensual por paciente para ADA y ETN en los escenarios considerados*

Fármaco	Escenario A[1]	Escenario B[2]
ADA	989,21 €	659,47 €
ETN	911,23 €	455,62 €

ADA: adalimumab; ETN: etanercept; [1]: Coste posología habitual, ADA 40 mg cada 2 semanas y ETN 50 mg semanales. [2]: Coste posología alternativa tras ampliación del intervalo de administración, ADA 40 mg cada 3 semanas y ETN 50 mg cada 2 semanas.

Por otro lado, el número de pacientes que cumplieron criterios de remisión clínica y candidatos a la aplicación del escenario B fueron en el grupo de ADA, cinco pacientes, y en el grupo de ETN, siete pacientes. La aplicación del MIP mostró unos ahorros anuales para ADA y ETN de 19.784 € y 38.271 € respectivamente. El coste neto, es decir, el ahorro que esto supuso en el horizonte temporal considerado (dos años) ascendió a 116.110 €.

Por otra parte, la figura 1 muestra el ahorro total en euros en función de la introducción progresiva de la terapia anti-TNF en la población de estudio. Los ahorros potenciales corresponden a la diferencia entre los resultados del coste actual de los pacientes con las pautas posológicas habituales y los costes futuros teniendo en cuenta una introducción progresiva de la nueva intervención.

Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad realizado (figuras 2-5) muestra que el MIP estimado para el periodo 2011-2013 es robusto ya que el resultado neto en diferentes escenarios apenas varía, manteniéndose negativo en los nuevos escenarios. Sólo la figura 4, para costes de tratamiento con ADA inferiores a 600 €, muestra valores positivos, no consiguiéndose en este supuesto ahorros económicos para el modelo.

Discusión

De acuerdo con los estudios publicados hasta la fecha[18-22], para la realización de este estudio y el desarrollo del MIP, se ha asumido que ambos fármacos son terapéuticamente equivalentes en el tratamiento de dichas patologías. No obstante, es evidente que esta asunción no estará plenamente validada hasta que se disponga de ensayos clínicos que comparen directamente ambas alternativas.

En primer lugar, el análisis de las variables demográficas de la población mostró diferencias significativas salvo para la edad de los individuos (p = 0,207). La distribución de sexos y la edad promedio en la muestra de estudio son equiparables a los obtenidos en otros trabajos[23-25], siendo la patología más prevalente la AR (p = 0,032).

En segundo lugar, centrándonos en la perspectiva económica, observamos que ambos fármacos suponen una parte importante del gasto farmacéutico del hospital, cercano a los 68.000 € mensuales para las tres indicaciones, lo cual hace suponer que pequeñas intervenciones para el control del gasto en este campo podrían conseguir importantes ahorros económicos.

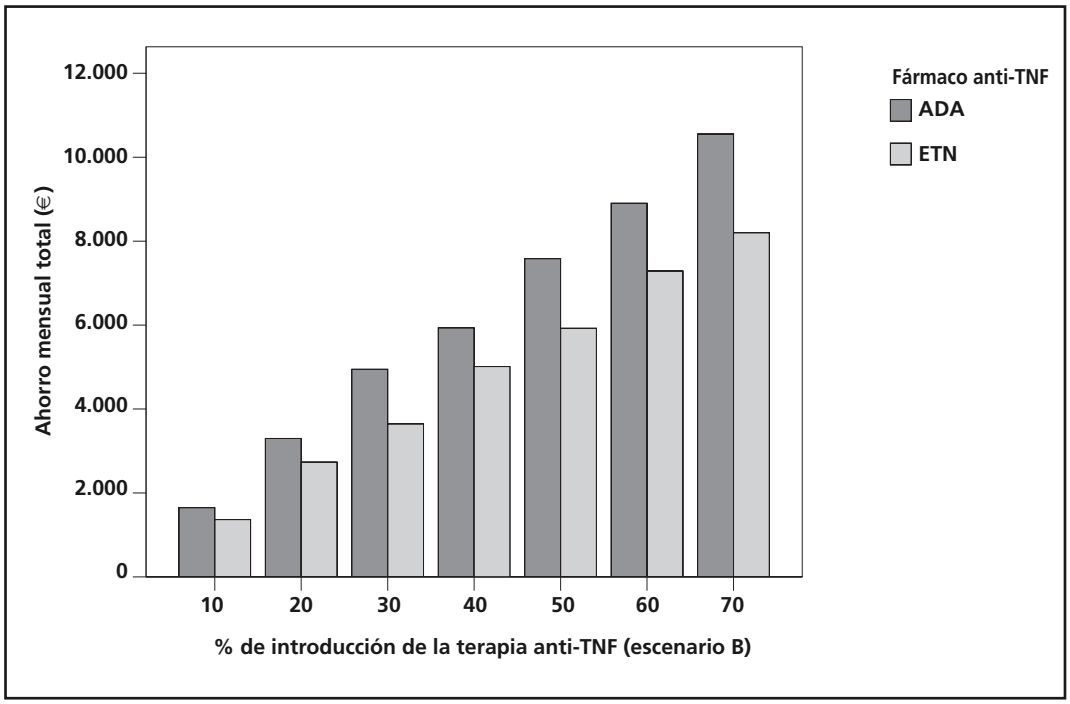


Figura 1. *Resultados del impacto presupuestario en función de la perspectiva.*

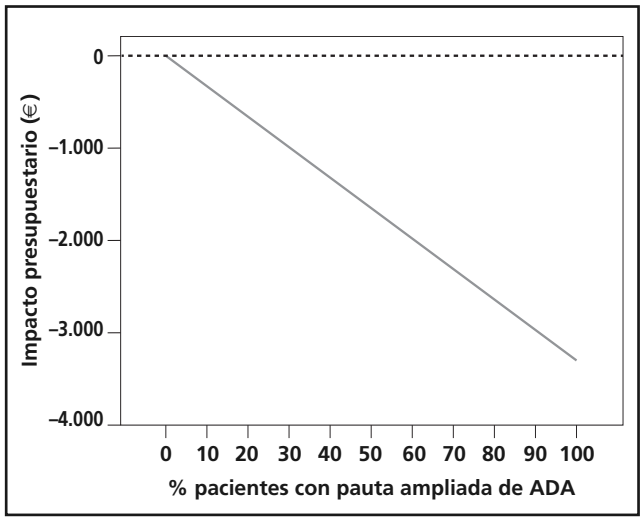


Figura 2. *Análisis de sensibilidad univariante tipo umbral del porcentaje de pacientes con pauta posológica de ADA ampliada.*

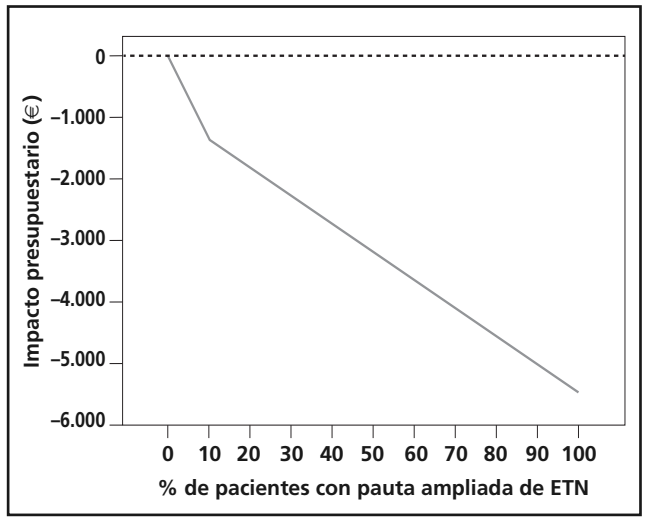


Figura 3. *Análisis de sensibilidad univariante tipo umbral del porcentaje de pacientes con pauta posológica de ETN ampliada.*

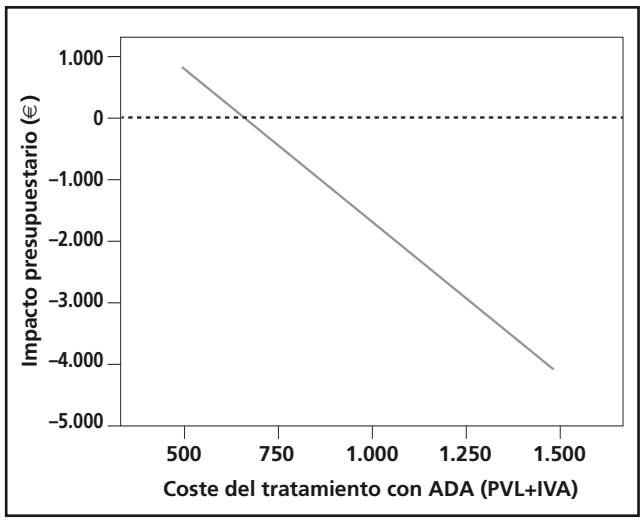


Figura 4. *Análisis de sensibilidad univariante tipo umbral del coste del tratamiento con ADA.*

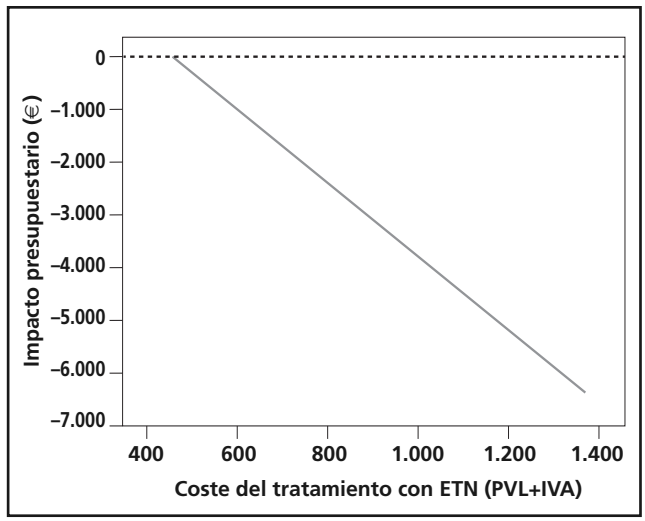


Figura 5. *Análisis de sensibilidad univariante tipo umbral del coste del tratamiento con ETN.*

En el MIP diseñado en este trabajo, la aplicación del escenario B frente al escenario A, supondría ahorros económicos del orden de 120.000€ en el periodo de estudio, lo cual permitiría derivar estos recursos hacia el tratamiento de nuevos pacientes diagnosticados de AR o EAP y candidatos a recibir terapia anti-TNF.

Particularmente este ahorro aumenta de forma importante cuando se incrementa el número de pacientes candidatos a adoptar la pauta de intervalo ampliado. Así un porcentaje de introducción en la población de la pauta de administración ampliada (escenario B) cercano al 70% puede conseguir reducciones del gasto próximos a los 8.000 € y 11.000 € mensuales para ETN y ADA respectivamente (figura 1), es decir, teniendo en cuenta el horizonte temporal considerado (dos años) supondría ahorros de entre 192.000 € a 264.000 €.

Con relación a estos datos y a pesar de la falta de estudios al respecto, en nuestro país el estudio PRAXIS[26] describió como la sustitución de ADA por ETN generaba un impacto económico de entre 22.600 € y 362.600 € para un hospital de 200 camas, reflejando así la importancia de incidir sobre estas terapias.

Sin embargo, dado que el sistema de información en salud no es perfecto, los resultados obtenidos en el MIP no están exentos de cierto grado de incertidumbre en las estimaciones realizadas. Así pues, el análisis de sensibilidad realizado nos ha permitido minimizar los posibles errores y comprobar la robustez del modelo.

Tal como muestran las figuras 2-5, la modificación de las variables sometidas a incertidumbre tales como el porcentaje de pacientes con pauta ampliada y coste del tratamiento tanto para ADA como ETN, muestran valores negativos o ahorros en la mayoría de los casos. Únicamente en el caso particular de un coste inferior a los 600 € para ADA ha mostrado ser sensible a este análisis, no obteniendo ahorros en el modelo (figura 4).

Este modelo, como todos los MIP presenta ciertas limitaciones. Entre ellas el limitado número de pacientes incluidos en el estudio, posiblemente debido a la dificultad en nuestro Hospital para recabar una muestra mayor, consecuencia de una gran dispersión y densidad poblacional pequeña. Por otro lado, se trata de un modelo de proyección futura en el uso de un grupo determinado de medicamentos, basado en algunas asunciones y en la actitud esperada de los clínicos ante la introducción de la nueva intervención o escenario. Tampoco se recogen datos del número de pacientes que recaen o empeoran tras la modificación del tratamiento, lo que complementaría los datos económicos obtenidos a lo largo del trabajo.

A pesar de las limitaciones expuestas en el estudio, la ampliación de los intervalos de administración de ADA y ETN cada tres semanas y dos semanas respectivamente, sería una estrategia que permitiría generar ahorros en el presupuesto hospitalario cercanos a los 116.110 € en el horizonte temporal considerado, consiguiendo así una optimización del tratamiento con estos fármacos y una gestión adecuada de los recursos disponibles.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Griffith J, Carr A. What is the impact of early rheumatoid arthritis on the individual? Best Practice & Research in Clin Rheumatol. 2001;15(1):77-90.
2. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. Ann Intern Med. 2002;136(12):896-907.
3. Onen F, Akar S, Birlik M, Sari I, Gurler O, Ergor A, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritis in an urban area of Izmir, Turkey. Ann Rheum Dis. 2006;65:541-2.
4. Lab. Abbvie Ltd. Ficha técnica de Humira® (adalimumab) [actualizado 9/2008]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf.
5. Lab. Pfizer Limited. Ficha técnica de Enbrel® (etanercept) [acualizado 2/2010]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/ WC500027361.pdf.
6. Moghimi J, Sheikhvatan M, Semnani V. The use of low-dose etanercept as an alternative therapy for treatment of ankylosing spondylitis: a case series. Rheumatol Int. 2012;32(8):2271-4.
7. Berthelot JM, Varin S, Cormier G, Tortellier L, Guillot P, Glemarec J, et al. 25 mg etanercept once weekly in rheumatoid arthritis and spondylarthropathy. Joint Bone, Spine. 2007;74(2):144-7.
8. Lee J, Noh JW, Hwang JW, Oh JM, Kim H, Ahn JK, et al. Extended dosing of etanercept 25 mg can be effective in patients with ankylosing spondylitis: a retrospective analysis. Clin Rheumatol. 2010;29(10):1149-54.
9. Castro Villegas Mdel C, Escudero Contreras A, Miranda Garcia MD, Collantes Estevez E. How to optimize the antiTNF alpha therapy in spondylitis? Reumatol Clin. 2012;8 Suppl 1:S26-31.
10. Lajas C, Abasolo L, Bellajdel B, Hernandez-Garcia C, Carmona L, Vargas E, et al. Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: A prevalence-based study. Arthritis Rheum. 2003;49(1):64-70.
11. Ruiz-Montesinos MD, Hernandez-Cruz B, Ariza-Ariza R, Carmona L, Ballina J, Navarro-Sarabia F, et al. Cost analysis in a cohort of rheumatoid arthritis patients managed in rheumatology units in Spain. Reumatol Clin. 2005;1(4):193-9.
12. Kobelt G, Sobocki P, Mulero J, Gratacos J, Pocovi A, Collantes-Estevez E. The burden of ankylosing spondylitis in Spain. Value Health. 2008;11(3):408-15.
13. Mauskopf JA, Earnshaw S, Mullins CD. Budget impact analysis: review of the state of the art. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2005;5(1):65-79.
14. Hilden J. Budget impact analysis and its rational basis. Med Decis Making. 2008;28(4):460-1.
15. Brosa M, Gisbert R, Rodríguez JM, Soto J. Principios, métodos y aplicaciones del análisis de impacto presupuestario en el sector sanitario. Pharmacoeconomics Spa Res Articl. 2005 (2):65-78.
16. Trueman P, Drummond M, Hutton J. Developing guidance for budget impact analysis. Pharmacoeconomics. 2001;19(6):609-21.
17. Orlewska E, Mierzejewski P. Proposal of polish guidelines for conducting financial analysis and their comparison to existing guidance on budget impact in other countries. Value Health. 2004;7(1):1-10.
18. Salliot C. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: a meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2011;70(3):660-5.
19. Schmitz S, Adams R, Walsh CD, Barry M, FitzGerald O. A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrates differences between treatments: a Bayesian approach. Ann Rheum Dis. 2012;71(2):225-30.
20. Mandema JW, Salinger DH, Baumgartner SW, Gibbs MA. A Dose-Response Meta-Analysis for Quantifying Relative Efficacy of Biologics in Rheumatoid Arthritis. Clin Pharmacol Ther. 2011;90(6):828-35.
21. Kirchhoff TD, Mittendorf T, Schmidt RE, Jablonka A, Merkesdal S. Cost-effectiveness of TNF-alpha inhibition in active ankylosing spondylitis: a systematic appraisal of the literature. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2012;12(3):307-17.
22. Cortesi PA, Scalone L, D'Angiolella L, Belisari A, Fusco F, Olivieri I, et al. Systematic literature review on economic implications and pharmacoeconomic issues of psoriatic arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2012;30(4):126-31.
23. Carter CT, Changolkar AK, Scott McKenzie R. Adalimumab, etanercept, and infliximab utilization patterns and drug costs among rheumatoid arthritis patients. J Med Econ. 2012;15(2):332-9.
24. Bullano MF, McNeeley BJ, Yu YF, Quimbo R, Burawski LP, Yu EB, et al. Comparison of costs associated with the use of etanercept, infliximab, and adalimumab for the treatment of rheumatoid arthritis. Manag Care Interface. 2006;19(9):47-53.
25. Wu E, Chen L, Birnbaum H, Yang E, Cifaldi M. Cost of care for patients with rheumatoid arthritis receiving TNF-antagonist therapy using claims data. Curr Med Res Opin. 2007;23(8):1749-59.
26. Rubio-Terres C, Ordovas Baines JP, Pla Poblador R, Martinez Nieto C, Sanchez Garre MJ, Rosado Souviron MA, et al. Use and cost of biological disease-modifying anti-rheumatic drugs in Spain (PRAXIS study). Farm Hosp. 2007;31(2):78-92.

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

ORIGINALES

Adaptación de la guía farmacoterapéutica de un hospital sociosanitario a pacientes con disfagia

J. Hernández Martín[1]*, M. Correa Ballester[1], R. Vial Escolano[2], M. Forcano García[2], R. Gómez Navarro[3] y P. González García[2]

[1]Servicio de Farmacia. Hospital San José. Teruel. [2]Unidad de Geriatría. Hospital San José. Teruel. [3]Dirección Hospital San José. Teruel.

Resumen

Objetivo: Revisar la guía farmacoterapéutica del hospital para incluir formas farmacéuticas adaptadas a pacientes con disfagia y recomendaciones para la administración de medicamentos en estos pacientes.

Método: Se realizó una búsqueda bibliográfica para elaborar las recomendaciones generales de administración de medicamentos en disfagia. Se comprobó para cada principio activo: a) si existían comercializadas otras formas farmacéuticas más recomendables; b) si había posibilidad de manipular los comprimidos o cápsulas, y c) si eran compatibles con alimentos.

Resultados: Se desarrolló un algoritmo de decisión para ayudar en la selección de la forma farmacéutica y de su método de administración. Se incluyó un apartado de recomendaciones de administración para cada principio activo. La búsqueda supuso la inclusión de once formas bucodispersables, veintiséis líquidas y ocho como polvo.

Conclusiones: La revisión mejorará la utilidad de la guía como instrumento para la prescripción, validación y administración de medicamentos en disfagia.

PALABRAS CLAVE
Trastornos en la deglución; Vías de administración; Error de medicación

How to prescribe for patients with dysphagia: a review for the adaptation of the pharmaceutical guide in a sociosanitary hospital

Abstract

Pourpose: The aims of this paper are to review the pharmaceutical guide in order to include suitable dosage forms for patients with dysphagia and to establish specific recommendations for the drug administration.

Methods: A comprehensive literature review was performed to develop general recommendations. Three topics were checked for every drug: a) alternative dosage forms suitable to patients with dysphagia; b) appropriateness of crushing tablets and opening capsules; and c) are these drugs suitable be mixed with food?

Results: An algorithm was designed in order to help clinicians to select the best pharmaceutical form and its optimal administration method. The former pharmaceutical guide was modified and handling recommendations were made for each drug. Eleven dispersable, 26 liquid and 8 powder new forms were included.

Conclusions: This work has turned the pharmaceutical guide of the hospital in a useful tool for the prescription, validation and administration of medicines to patients with dysphagia.

KEYWORDS
Deglutition disorders; Drug administration routes; Medication errors

Farm Hosp. 2013;**37(3)**:198-208

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: jhernandezm@salud.aragon.es (Julia Hernández Martín)

Recibido el 4 de marzo de 2013; aceptado el 17 de abril de 2013.

DOI: 10.7399/FH.2013.37.3.577

Introducción

La disfagia se define como la dificultad para el paso del alimento desde la boca al estómago. Puede originarse por alteraciones estructurales que dificulten la progresión del bolo, o por trastornos funcionales que obstaculicen la propulsión del mismo, la reconfiguración orofaríngea durante la deglución, o la apertura del esfínter esofágico superior. Estas alteraciones funcionales se relacionan frecuentemente con algunas enfermedades neurológicas y con el envejecimiento[1,2].

La prevalencia de disfagia funcional en los pacientes con enfermedad de Parkinson oscila entre el 35 y el 45%, y en pacientes con Alzheimer alcanza el 84%[2]. Por otro lado, los problemas de deglución en personas mayores son muy prevalentes, pudiendo afectar al 70-90%[3,4].

La disfagia orofaríngea dificulta la alimentación y se relaciona con broncoaspiraciones pero, además, complica la administración de la medicación oral, pudiendo generar errores de medicación[2], tales como falta de adherencia o manipulación errónea de la forma farmacéutica (trituración, fragmentación, vaciamiento de cápsulas no adecuados), afectando a la farmacocinética, la eficacia terapéutica o el perfil de efectos adversos[3,4,5].

Según indica la Ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios[6] en su Capítulo III, Artículo 82, los hospitales deben disponer de servicios de farmacia hospitalaria que contribuyan al uso racional de medicamentos, tomando las medidas oportunas para garantizar su correcta administración.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto y que nuestro hospital atiende principalmente a pacientes con dificultades de deglución, desde el grupo de trabajo de disfagia dependiente de la comisión de nutrición se decidió revisar la guía farmacoterapéutica para incluir formas farmacéuticas adaptadas a pacientes con disfagia, así como recomendaciones específicas para la administración de medicamentos en estos pacientes.

Métodos

Ámbito del estudio: El hospital donde se realizó el estudio es un hospital sociosanitario de 48 camas con ingresos de corta, media y larga estancia, rehabilitación y cuidados paliativos. Del servicio de farmacia dependen además, cinco depósitos de medicamentos ubicados en residencias (630 plazas actualmente) que utilizan prácticamente la misma guía farmacoterapéutica exceptuando los medicamentos de uso hospitalario. La guía disponía de 157 principios activos de administración por vía oral, de los que 29 eran formas farmacéuticas líquidas, tres formas bucodispersables, nueve se encontraban en forma de polvo y dos como comprimidos efervescentes, siendo el resto formas sólidas.

Diseño y fuentes de información: Para elaborar el algoritmo que recoge las recomendaciones generales de administración de medicamentos se realizó una búsqueda bibliográfica de metaanálisis, revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica en Pubmed y Embase utilizando los términos «Deglutition disorders» y «Drug administration routes», así como en Uptodate y en los recursos disponibles de la página web de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

A continuación se comprobó para cada principio activo de administración oral incluido en la guía: a) si existían comercializadas otras formas farmacéuticas más recomendables para pacientes con disfagia (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios); b) si había posibilidad de disgregar, triturar y/o dispersar comprimidos o abrir las cápsulas, y c) si eran compatibles con alimentos, con el fin de conseguir texturas adecuadas al grado de disfagia (fichas técnicas de los medicamentos, Proyecto «Fórmulas para mejorar la deglución de medicamentos»[7], guías de administración de medicamentos por sonda nasogástrica de diferentes hospitales[8,9]…) o por el contrario, debían administrarse con agua y espesante.

Resultados

Se desarrolló un algoritmo de decisión general con el fin de ayudar en la selección de la mejor forma farmacéutica y su método de administración en pacientes con disfagia (figura 1)[1,10,11].

Para cada principio activo vía oral se incluyó un apartado de recomendaciones de administración para pacientes con disfagia, haciendo referencia a la existencia de una forma farmacéutica bucodispersable o líquida, a la posibilidad de dispersar o triturar los comprimidos o de abrir las cápsulas, y a la forma de administración para conseguir una textura adecuada al grado de disfagia mezclando el medicamento con alimentos o espesante, dependiendo de la compatibilidad, así como alternativas en caso de no poder utilizar la forma farmacéutica incluida en la guía (tabla 1).

La búsqueda supuso la inclusión en la guía de once formas bucodispersables, veintiséis formas líquidas y ocho en forma de polvo (se marcan en cursiva en la tabla).

Discusión

Entre el 15 y 40% de la población adulta ingresada en centros sociosanitarios refiere dificultades en la ingesta de cápsulas y comprimidos[1], necesitando ayuda cuando el medicamento prescrito no se adapta a la situación de disfagia que padece. También el personal sanitario manifiesta dudas a la hora de administrar medicamentos a este tipo de pacientes, como demuestra un estudio realizado en unidades de críticos en el que el 21% de las enfermeras trituraban rutinariamente medicamentos con cubierta entérica, y un 15%, medicamentos de liberación controlada[3]. La Agencia Británica para la Seguridad del paciente (National Patient Safety Agency) destacó los

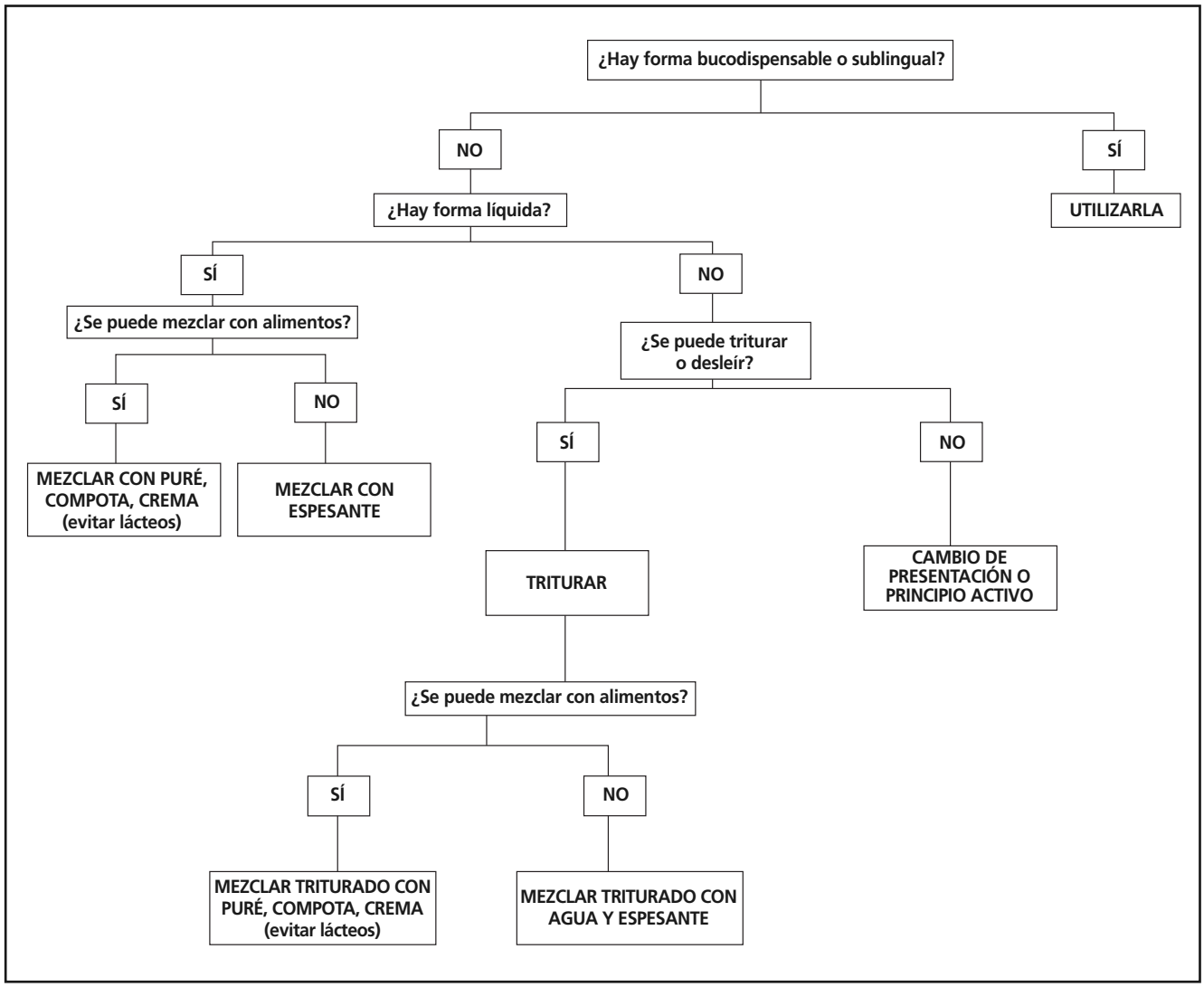


Figura 1. *Algoritmo para la selección de la forma farmacéutica y método de administración.*

problemas relacionados con los medicamentos en pacientes con disfagia, llevando a cabo un programa para disminuir riesgos en estos pacientes[12].

Se ha visto que las intervenciones más sencillas y eficaces para manejar la administración oral de fármacos en casos de disfagia orofaringea son: el cambio de forma farmacéutica (eligiendo formas bucodispersables o formas líquidas), las instrucciones de manipulación de formas sólidas, y la adaptación de la textura de los sólidos y la viscosidad de los líquidos en los que deben ir mezclados los medicamentos para evitar broncoaspiraciones[2]. Por ello, decidimos adaptar nuestra guía farmacoterapéutica incluyendo esta información.

En el caso de tener que recurrir a la forma líquida de un medicamento y no estar comercializada, algunos autores[7,12] contemplan la posibilidad de preparar formulaciones magistrales en los servicios de farmacia. Sin embargo, nuestro hospital no tiene autorización para la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales[13] y la adquisición de estos preparados a terceros implicaría, además de un gasto superior[11,14], la demora de varios días en su disponibilidad, razón por la cual se prefiere utilizar, si es posible, las formas farmacéuticas sólidas incluidas en la guía.

Si se opta por la utilización de comprimidos convencionales, algunos trabajos recomiendan la dispersión del comprimido en agua (si el tiempo es factible) frente a la trituración[7]. En nuestro caso, si el principio activo se puede mezclar con alimentos, se prefiere triturar en lugar de desleír, ya que el personal de enfermería dispone de trituradora con vasos acoplados que impiden que se pierda principio activo, y además, consideramos que la dispersión en agua y posterior mezcla con el alimento semisólido complicaría el proceso. En cambio, si el medicamento debe administrarse en ayunas, cuando el tiempo de dispersión en agua es inferior a un minuto, se ha seleccionado esta opción frente a la trituración.

Si los medicamentos no pueden ser mezclados con alimentos deben administrarse mezclados con espesante (formas líquidas), o con agua espesada (formas sólidas)

para evitar broncospiraciones. Sin embargo, los resultados de un estudio mostraron que la viscosidad del agua con espesante podía verse alterada a causa de la adición de algunos fármacos, por lo que debe prestarse especial atención y añadir más espesante en caso de producirse un cambio de textura. No se ha estudiado el efecto que puede tener la adición de medicamentos en agua con espesante a nivel farmacológico, y tampoco se conoce si podrían producirse cambios en la biodisponibilidad o en la farmacocinética del fármaco, con consecuencias que no han sido evaluadas hasta el momento. Hacen falta pues, estudios en este sentido[15] que nos confirmen la compatibilidad de los espesantes con los medicamentos.

Las recomendaciones de la guía se van a introducir en el programa de prescripción electrónica para que estén disponibles en las hojas de administración de enfermería. Además, consideramos que puede ser una herramienta útil en el momento de prescribir el tratamiento para pacientes con disfagia al alta hospitalaria, pues para la mayoría de medicamentos se presentan varías opciones que permiten seleccionar la más adecuada según las características del paciente. En este sentido, sería aconsejable realizar unas recomendaciones generales y sencillas, que podrían incluirse en los informes de alta o en programas de atención farmacéutica al alta, así como ampliar la tabla a fármacos que puedan prescribirse y no estén incluidos en la guía farmacoterapéutica.

En conclusión, esta guía adaptada puede disminuir los errores de medicación y mejorar el cumplimiento terapéutico, aunque debe estar en proceso de revisión constante para valorar la inclusión de nuevas formulaciones comercializadas o la publicación de nuevos estudios sobre compatibilidad de medicamentos con espesante.

Tabla 1. *Recomendaciones específicas de administración a pacientes con disfagia*

Medicamento	Recomendación
A02 FÁRMACOS PARA ALTERACIONES RELACIONADAS CON LA ACIDEZ	
Almagato (sol 1,5 g)	Mezclar con espesante
Famotidina (comp 20 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Omeprazol (caps 20 mg)	Utilizar Lansoprazol flas
Lansoprazol (comp flas 15 mg)	Chupar lentamente
A03 FÁRMACOS PARA ALTERACIONES FUNCIONALES GASTROINTESTINALES	
Simeticona (comp 40 mg)	Utilizar *Aero Red 100 mg/ml got*, mezclándolo con puré, compota, crema
Butilescopolamina bromuro (comp 10 mg)	Triturar los comp., disolver en agua y mezclar con espesante
Cinitaprida (comp 1 mg, sol 1 mg/5 ml)	Utilizar la sol mezclándola con espesante 15 min. antes de las comidas
Domperidona (comp 10 mg, susp 5 mg/5 ml)	Utilizar la susp mezclándola con espesante 15 min. antes de las comidas
Metoclopramida (sol 5 mg/5 ml)	Utilizar la sol mezclándola con espesante 15 min. antes de las comidas
A04 ANTIEMÉTICOS Y ANTINAUSEAS	
Ondansetrón (comp 4 mg)	Utilizar *Zofran Zydis 4 mg* o triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
A06 LAXANTES	
Parafina (sol 4 g/5 ml)	Mezclar con espesante
Plantago ovata (sobr 3,5g)	Disolver el sobre en una pequeña cantidad de agua
Lactulosa (10 g/15 ml sob, sol 3,33 g/5 ml)	Mezclar con puré, compota, crema
Polietilenglicol+NaHCO3+NaCl+KCl sobr (13.125 g+1.785 g+3.507 g+46.6 mg)	Mezclar con puré, compota, crema
A07 ANTIDIARREICOS, ANTIINFECCIOSOS Y ANTIINFLAMATORIOS INTESTINALES	
Loperamida (comp 2 mg)	Utilizar *Imodium flas 2 mg, Salvacolina 0,2 mg/ml sol o Fortasec 0,2 mg/ml sol* o triturar los comp, disolver en agua y mezclar con espesante
A10 ANTIDIABÉTICOS	
Metformina (comp 850 mg)	Utilizar *Dianben 500, 850, 1000 mg sob* o triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema

Tabla 1. *Recomendaciones específicas de administración a pacientes con disfagia* (continuación)

Medicamento	Recomendación
A10 ANTIDIABÉTICOS	
Glibenclamida (comp 5 mg)	Triturar los comp, disolver en agua y mezclar con espesante
Gliclazida (comp 30 mg)	No triturar. Sustituir por glimepirida 2 mg (dosis equivalentes)
Glimepirida (comp 2 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Glipizida (comp 5 mg)	Triturar los comp, disolver en agua y mezclar con espesante
A11 VITAMINAS	
Colecalciferol (sol oleo 2000 UI/ml)	Mezclar con puré, compota, crema
Tiamina (comp 300 mg)	Triturar los comp o administrar la amp mezclada con puré, compota, crema
Hidroxicobalamina+piridoxina+tiamina (comp 0.5mg+250mg+250mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Piridoxina (comp 300 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
A12 SUPLEMENTOS MINERALES	
Calcio carbonato+Calcio glubionato (comp eferv 0,3g+2,94g) (Calcium Sandoz)	Disolver los comp en agua y mezclar con espesante
Calcio carbonato+colecalciferol (comp 1500 mg+400 UI)	Utilizar *Natecal D Flas*
Potasio ascorbato+potasio aspartato (comp eferv 25 mEq)	Utilizar *Potasion 1,32 g/5 ml sol* o disolver los comp en agua y mezclar con puré, compota, crema
Magnesio, lactato (comp 500 mg-3,9 mEq-)	Utilizar *Actimag 14,3 mEq/5 ml sol* o triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
B01 ANTITROMBÓTICOS	
Acenocumarol (comp 4 mg, comp 1 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Ácido acetilsalicílico (comp 100 mg, comp 300 mg)	Desleir en agua y mezclar con puré, compota, crema
Dipiridamol (comp 100 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Clopidogrel (comp 75 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Ticlopidina (comp 250)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
B02 ANTIHEMORRÁGICOS	
Fitomenadiona (amp 10 mg/ml)	Mezclar con puré, compota, crema
B03 ANTIANÉMICOS	
Hierro (II) lactato (vial 157,1 mg)	Mezclar con espesante
Cianocobalamina (amp 1 mg/2 ml)	Mezclar con puré, compota, crema
Fólico, ácido (comp 5 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
C01 TERAPIA CARDIACA	
Digoxina (comp 0,25 mg)	Utilizar *Lanacordin pediátrico 0,25 mg/5 ml sol* o triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Metildigoxina (comp 0,1 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Fenitoína (comp 100 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré o compota (evitar lacteos)
Amiodarona (comp 200 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Isosorbida, mononitrato (comp 20 mg, comp 40 mg)	Triturar los comp, disolver en agua y mezclar con espesante
Trimetazidina (comp 20 mg)	Utilizar Idaptan 20 mg/ml sol mezclada con puré, compota, crema

Tabla 1. *Recomendaciones específicas de administración a pacientes con disfagia* (continuación)

Medicamento	Recomendación
C02 ANTIHIPERTENSIVOS	
Doxazosina (comp retard 4 mg)	No triturar. Sustituir por la forma convencional ajustando posología (misma dosis total diaria repartida en 1 ó 2 tomas), que se puede triturar y mezclar con puré, compota, crema
C03 DIURÉTICOS	
Hidroclorotiazida (comp 50 mg)	Triturar los comp y mezclar con con puré, compota, crema
Indapamida (comp Retard 1.5 mg)	No triturar. Sustituir por la forma convencional (Indapamida 2,5 mg), que se puede triturar y mezclar con puré, compota, crema
Furosemida (comp 40 mg)	Triturar los comp, disolver en agua y mezclar con espesante
Torasemida (comp 5 mg, comp 10 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Espironolactona (comp 25 mg, comp 100 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Amilorida+ Hidroclorotiazida (comp 5 mg+50 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
C04 VASODILATADORES PERIFÉRICOS	
Pentoxifilina (comp retard 600 mg, grag 400 mg)	Utilizar las amp mezcladas con puré, compota, crema
C07 BETA-BLOQUEANTES ADRENÉRGICOS	
Propranolol (comp 10 mg, comp 40 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Atenolol (comp 50 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Bisoprolol (comp 5 mg, comp 2,5 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Carvedilol (comp 6,25 mg, comp 25 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
C08 BLOQUEANTES DE CANALES DE CALCIO	
Amlodipino (comp 5 mg, comp 10 mg)	Utilizar Amlodipino comp bucodispersables 5, 10 mg o triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Nifedipino (caps 10 mg, comp 30 mg «OROS», comp retard 20 mg)	Se puede utilizar caps 10 mg vía sublingual ajustando posología (misma dosis total diaria repartida cada 8 h). Sin embargo, en ancianos no se recomienda la forma de liberación rápida por riesgo de hipotensión y de isquemia miocárdica (Criterio Beers). Valorar cambio por amlodipino.
Nimodipino (comp 30 mg)	Triturar los comp, disolver en agua y mezclar con espesante
Verapamilo (comp 80 mg, comp retard 120 mg)	Triturar los comp de 80 mg y mezclar con puré, compota, crema
Diltiazem (comp 60 mg, comp retard 120 mg)	Triturar los comp de 60 mg y mezclar con puré, compota, crema
C09 FARMACOS ACTIVOS SOBRE EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA	
Captopril (comp 25 mg, 50 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Enalapril (comp 5 mg, 20 mg)	Utilizar *Enalapril 20 mg bucodispersable* o triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Lisinopril (comp 20 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Enalaprilo + Hidroclorotiazida (comp 20 mg+12,5 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Losartan (comp 50 mg, comp 100 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Losartan + Hidroclorotiazida (comp 50 mg+12,5 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
C10 AGENTES MODIFICADORES DE LOS LÍPIDOS	
Atorvastatina (comp 10 mg, comp 40 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Simvastatina (comp 10 mg, comp 20 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema

Tabla 1. *Recomendaciones específicas de administración a pacientes con disfagia* (continuación)

Medicamento	Recomendación
C10 AGENTES MODIFICADORES DE LOS LÍPIDOS	
Gemfibrozilo (comp 600 mg, comp 900 mg)	Triturar los comp, disolver en agua y mezclar con espesante
Colestiramina (sobr 4 g)	Disolver en agua y mezclar con espesante
G04 PREPARADOS UROLÓGICOS	
Nitrofurantoina (comp 50 mg, susp 50 mg/5 ml)	Utilizar la susp o triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Citrato potásico/ácido cítrico (Granulado 4,4:1, 99,6/100g)	Disolver en agua y añadir espesante
Tolterodina Neo (caps 4 mg)	No triturar. Sustituir por la forma convencional ajustando posología (misma dosis total diaria repartida cada 12 h), que se puede triturar y mezclar con puré, compota, crema. Sin embargo, la forma convencional se considera inadecuada en pacientes ancianos (criterio Priscus). Valorar retirada o vigilar efectos adversos anticolinérgicos.
Tamsulosina (caps 0,4 mg)	Abrir la caps y mezclar los pellets con puré, compota, crema
Finasterida (comp 5 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
H02 CORTICOSTEROIDES SISTÉMICOS	
Fludrocortisona (comp 0,1 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Deflazacort (comp 30 mg)	Utilizar *Dezacor o Zamene 22,75 mg/ml got* o triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Dexametasona (comp 1 mg, comp 4 mg)	Utilizar la amp o triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Hidrocortisona (comp 20 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Metilprednisolona (comp 4 mg, comp 16 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Prednisona (comp 5 mg, comp 30 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
H03 TERAPIA TIROIDEA	
Levotiroxina (comp 50 mcg, comp 100 mcg)	Dispersar los comp en agua y mezclar con espesante
Carbimazol (comp 5 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
J01 ANTIBACTERIANOS, USO SISTÉMICO	
Doxiciclina (susp 50 mg/5 ml, caps 100 mg)	Utilizar la susp o abrir las caps, dispersar en agua y mezclar con espesante
Amoxicilina (comp 1 g)	Utilizar Amoxicilina EFG comp dispersables o 250/5 ml susp oral o 1 g sobres o triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Cloxacilina (caps 500 mg, susp 125 mg/5 ml)	Utilizar la susp o abrir las caps, dispersar en agua y mezclar con espesante
Amoxicilina-Ácido Clavulánico (sobr 875/125 mg, sobr 500/125 mg)	Disolver el sobr en agua y mezclar con puré, compota, crema
Cefixima (caps 400 mg)	Utilizar Denvar 200 mg sobr o 100 mg/5 ml susp mezclada con espesante
Cefuroxima-Axetilo (caps 250 mg, comp 500 mg)	Utilizar *Zinnat 250/5 ml susp o 250, 500 mg sobr* y mezclar con espesante
Sulfametoxazol-Trimetoprim (comp 800 mg+160 mg)	Utilizar Septrin pediátrico 200 mg+40 mg/5 ml susp mezclado con espesante
Claritromicina (comp 500 mg, susp 125 mg/5 ml)	Utilizar la susp o *Claritromicina EFG 500 mg sobr* y mezclar con puré, compota, crema
Eritromicina etilsuccinato (sobr 250 mg, comp 500 mg)	Utilizar los sobr disueltos en agua y mezclar con espesante
Clindamicina (caps 300 mg)	Abrir las caps y mezclar con puré, compota, crema
Ciprofloxacino (comp 500 mg)	Utilizar *Ciprofloxacino EFG 500 mg sob o 100 mg/ml susp oral* o triturar los comp, disolver en agua y mezclar con espesante

Tabla 1. *Recomendaciones específicas de administración a pacientes con disfagia* (continuación)

Medicamento	Recomendación
J01 ANTIBACTERIANOS, USO SISTÉMICO	
Levofloxacino (comp 500 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota (evitar lácteos)
Norfloxacino (comp 400 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota (evitar lácteos)
Metronidazol (comp 250 mg, susp 250 mg/5 ml)	Utilizar la susp o triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Fosfomicina (caps 500 mg)	Utilizar *Fosfocina 250/5 ml susp* o abrir la caps y mezclar con puré, compota, crema
J02 ANTIMICÓTICOS, USO SISTÉMICO	
Ketoconazol (comp 200 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Fluconazol (caps 50 mg, caps 100 mg)	Utilizar *Diflucan o Loitin 200 mg/5 ml susp* o abrir la caps y mezclar con puré, compota o crema
J04 ANTIMICOBACTERIANOS	
Rifampicina (caps 300 mg)	Utilizar *Rifaldin 2g/100 ml susp* y mezclar con espesante
J05 ANTIVIRALES USO SISTÉMICO	
Valaciclovir (comp 500 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
L02 TERAPIA ENDOCRINA	
Megestrol (160 mg comp)	Utilizar *Borea 160 mg sob* y mezclar con espesante
M01 ANTIINFLAMATORIOS Y ANTIRREUMÁTICOS	
Diclofenaco (comp 50 mg)	Utilizar Diclofenaco EFG 50 mg comp bucodispersables o la amp mezclada con puré, compota o crema
Ibuprofeno (comp 400 mg, comp 600 mg, sobr 600 mg)	Utilizar *Ibuprofeno comp bucodispersables 400 mg* o sob mezclados con puré, compota, crema
M03 MIORRELAJANTES	
Metocarbamol (comp 500 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Baclofeno (comp 10 mg, comp 25 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
M04 ANTIGOTOSOS	
Alopurinol (comp 100 mg, comp 300 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Colchicina+Diciclovérina (comp 0,5 mg + 5 mg)	No hay uniformidad de criterio: Unos autores indican que los gránulos de colchicina se pueden pulverizar finamente y mezclar con puré, compota o crema. Mientras otros, indican que la colchicina es muy irritante y no recomiendan su trituración
Colchicina (comp 1 mg)	No hay uniformidad de criterio: Unos autores indican que los gránulos de colchicina se pueden pulverizar finamente y mezclar con puré, compota o crema. Mientras otros, indican que la colchicina es muy irritante y no recomiendan su trituración
N02 ANALGÉSICOS	
Morfina sulfato Retard (comp 10 mg, comp 30 mg, comp 60 mg, comp 100 mg)	No triturar. Sustituir por morfina liberación rápida (misma dosis total diaria repartida cada 6 h) o fentanilo parches ajustando posología (tabla conversión opiáceos)
Morfina sulfato (comp 10 mg, comp 20 mg)	Utilizar *Oramorph 2 mg/ml, 20 mg/ml sol* o triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Tramadol (caps 50 mg, sol 100 mg/ml)	Utilizar la sol mezclada con puré, compota, crema
Tramadol comp Retard (50 mg, 100 mg)	No triturar. Sustituir por Tramadol sol ajustando posología (misma dosis total diaria repartida cada 6-8 h)
Metamizol (caps 575 mg, amp 2 g/5 ml)	Utilizar la amp o abrir la caps y dispersar el contenido en puré, compota, crema
Paracetamol (comp 500 mg, comp 650 mg, sobr 1 g)	Utilizar *Paracetamol 100 mg/ml* sol oral, o sob mezclado con puré, compota, crema

Tabla 1. *Recomendaciones específicas de administración a pacientes con disfagia* (continuación)

Medicamento	Recomendación
N03 ANTIEPILÉPTICOS	
Fenobarbital (comp 100 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Fenitoína (comp 100 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré o compota (evitar lácteos)
Clonazepam (comp 0,5 mg, comp 2 mg, sol 2,5 mg/ml)	Utilizar la sol mezclada con puré, compota, crema
Carbamazepina (comp 200 mg, comp 400 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Valproico, ácido (comp 200 mg, comp 400 mg sol 200 mg/ml)	Utilizar la sol mezclada con puré, compota, crema. Las formas crono o de liberación prolongada deben sustituirse por formas convencionales ajustando posología (misma dosis total diaria repartida cada 8 h monitorizando niveles plasmáticos)
Gabapentina (caps 300 mg, caps 400 mg)	Abrir la caps y dispersar el contenido en puré, compota, crema
Pregabalina (caps 25 mg, caps 75 mg, caps 150 mg)	Abrir la caps y dispersar el contenido en puré, compota, crema
N04 ANTIPARKINSONIANOS	
Biperideno (comp 2 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Biperideno (comp Retard 4 mg)	No triturar. Sustituir por la forma convencional ajustando posología (misma dosis total diaria repartida cada 8 h)
Levodopa+ Carbidopa (comp 250 mg+25 mg, comp 100 mg+25 mg)	Dispersar los comprimidos en agua y mezclar con espesante
Levodopa+ Carbidopa comp Retard (200 mg +50 mg, comp Retard 100 mg + 25 mg)	No triturar. Cambiar a Sinemet ajustando posología (tabla de conversión disponible en ficha técnica)
N05 PSICOLÉPTICOS	
Clorpromazina (comp 25 mg, comp 100 mg, sol 40 mg/ml)	Utilizar la sol mezclada con espesante
Levomepromazina (comp 25 mg, comp 100 mg, sol 40 mg/ml)	Utilizar la sol mezclada con espesante
Haloperidol (comp 10 mg, sol 2 mg/ml)	Utilizar la sol o triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Quetiapina (comp 25 mg, comp 100 mg, comp 200 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Risperidona (comp 1 mg, comp 3 mg, sol 1 mg/ml)	Utilizar *Risperidona flas* o la sol mezclada con puré, compota, crema
Alprazolam (comp 0,25 mg, comp 0,5 mg, comp 1 mg)	Utilizar *Trankimazin 0,75 mg/ml got* o triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Diazepam (comp 10 mg)	Utilizar *Diazepam 2 mg/ml got* o triturar comp y mezclar con puré, compota, crema
Lorazepam (comp 1 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Hidroxizina (comp 25 mg)	Utilizar *Atarax 10 mg/5 ml jrbe* o triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Midazolam (comp 7,5 mg)	Triturar los comp o diluir la amp en 5 ml de agua y mezclar con puré, compota, crema
Zolpidem (comp 10 mg)	Triturar los comp, disolver en agua y mezclar con espesante
Clometiazol (caps 192 mg)	Extraer el contenido de la caps y mezclar con puré, compota, crema
N06 PSICOANALÉPTICOS	
Amitriptilina (comp 10 mg, comp 25 mg, comp 75 mg)	Triturar los comp o abrir las caps y mezclar con puré, compota, crema
Citalopram (comp 20 mg, comp 30 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema

Tabla 1. *Recomendaciones específicas de administración a pacientes con disfagia* (continuación)

Medicamento	Recomendación
N06 PSICOANALÉPTICOS	
Fluoxetina (caps 20 mg)	Utilizar *Fluoxetina EFG comp bucodispersables o Fluoxetina sol 20 mg/5 ml* mezclada con puré, compota, crema
Paroxetina (comp 20 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crem
Sertralina (comp 50 mg, comp 100 mg)	Utilizar *Besitran 20 mg/ml got* o triturar los comp y mezclar con puré, compota y crema
Mirtazapina (comp flas 15 mg, comp flas 30 mg)	Utilizar los comp bucodispersables
Trazodona (comp 100 mg)	Triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Venlafaxina (comp retard 75 mg, retard 150 mg)	No triturar. Sustituir por la forma convencional ajustando posología (repartir dosis total diaria cada 12 h), comp que se puede triturar y mezclar con puré, compota o crema
Citicolina (sol 100 mg/ml, sobr 1000 mg/10 ml)	Utilizar los sobr o sol mezclada con puré, compota, crema
Donepezilo (comp 5 mg, comp 10 mg, comp flas 5 mg, comp flas 5 mg)	Utilizar los comp bucodispersables
Memantina (sol 10 mg/ml)	Utilizar la sol mezclada con puré, compota, crema
Rivastigmina (sol 2 mg/ml)	Utilizar la sol mezclada con puré, compota, crema
Galantamina (sol 4 mg/ml)	Utilizar la sol ajustando posología (repartir dosis total diaria cada 12 h) mezclada con puré, compota, crema
R03 MEDICAMENTOS CONTRA ALTERACIONES OBSTRUCTIVAS PULMONARES	
Salbutamol (comp 2 mg)	Utilizar *Ventolin 2 mg/5 ml jrbe* mezclado con puré, compota, crema
Teofilina (comp Retard 175 mg, comp Retard 250 mg, comp Retard 300 mg)	Utilizar *Elixifilin 27 mg/5 ml sol o Eufilina amp* ajustando posología (repartir dosis total diaria cada 6 h) mezclada con espesante. *Pulmeno caps* se pueden abrir y mezclar el contenido con agua y espesante.
R05 PREPARADOS PARA LA TOS Y EL RESFRIADO	
Acetilcisteina (sobr 200 mg, comp 600 mg)	Disolver en agua y mezclar con espesante
Ambroxol (sol 15 mg/5 ml)	Mezclar con puré, compota, crema
Codeína (comp 30 mg, sol 10 mg/5 ml)	Utilizar la sol o triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Dextrometorfano (jrbe 15 mg/5 ml)	Mezclar con puré, compota, crema
Cloperastina (sol 17,7 mg/5 ml)	Mezclar con puré, compota, crema
R06 ANTIHISTAMÍNICOS, USO SISTÉMICO	
Dexclorfeniramina (comp 2 mg)	Utilizar *Polaramine 2 mg/5 ml jrbe* o triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
Loratadina (comp 10 mg)	Utilizar *Loratadina 5 mg/5 ml jrbe* o triturar los comp y mezclar con puré, compota, crema
V03 TODOS LOS DEMÁS PRODUCTOS TERAPÉUTICOS	
Poliestirensulfonato cálcico polvo	Disolver en agua y mezclar con puré, compota, crema

amp: ampolla. caps: cápsula. comp: comprimidos. grag: grageas. got: gotas. jrbe: jarabe. sobr: sobres. sol: sol. susp: suspensión

Bibliografía

1. Aguilar Salmeron R. Administración de medicamentos en personas con dificultades para tragar (monografía en internet). Centro de información de medicamentos de Cataluña [citado 26/10/2012]. Disponible en: http://www.cedimcat.info/html/es/dir2455/doc26581.html
2. García Aparicio J, Herrero Herrero JI, Moreno Gómez AMª, Martínez Sotelo J, González del Valle E, Fernández de la Fuente MA. Pilotaje de un protocolo para la adecuación de la forma farmacéutica de la medicación oral al grado de disfagia, de los pacientes ingresados en un servicio de medicina interna. Nutr Hosp. 2011; 26:933-939.
3. Kelly J, Wright D, Wood J. Medicine administration errors in patients with dysphagia in secondary care: a multi-centre observational study. J Adv Nurs. 2011;67:2615-27.
4. Kelly J, D'Cruz G, Wright D. Patients with dysphagia: experiences of taking medication. J Adv Nurs. 2010;66:82-91.
5. Hanssens Y, Woods D, Alsulaiti A, Adheir F, Al-Meer N, Obaidan N. Improving oral medicine administration in patients with swallowing problems and feeding tubes. Ann Pharmacother. 2006; 40:2142-7.
6. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE núm. 178, de 27 de julio de 2006.
7. Open database: Fórmulas para mejorar la deglución de medicamentos (base de datos en internet). García Diaz B, Hidalgo Correas FJ, Lopez Lunar E [citado 03/12/2012]. Disponible en: http://www.degluciondemedicamentos.com/
8. Martinez Lopez I, Puigventós F. Guía de administración de medicamentos por sonda nasogástrica (monografía en internet). Hospital Universitario Son Dureta 2004 [citado 26/11/2012]. Disponible en: http://www.elcomprimido.com/FARHSD/VADGUIAFAR2004Sonda.pdf
9. Guía de administración de fármacos por sonda nasogástrica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Servicio de Farmacia. 2003.
10. Wright D, Chapman N, Foundling-Miah M, Greenwall R, Griffith R, Guyon A, et al. Consensus guideline on the medication management of adults with swallowing difficulties (monografía en internet) [citado 26/11/2012]. Disponible en: http://www.swallowing-difficulties.com/prescriber-information/current-guidelines/guidelines-guideline
11. Therapeutic options for patients unable to take solid oral dosage forms (monografía en internet). North West Medicines Information Centre 2011 [citado 26/11/2012]. Disponible en: http://www.northsomerset.nhs.uk/Services/Medicine_Management/MMA/Prescribing_Guidance/Guidelines/Swallowing%20Difficulties%20Therapeutic%20option%20for%20Patients.pdf
12. Safety in doses. Improving the use of medicines in the NHS (monografía en internet). National Patient Safety Agency. National Reporting and Learning Services [citado 03/12/2012]. Disponible en: http://www.nrls.npsa.nhs.uk/EasySiteWeb/getresource.axd?AssetID=61626&type=full&
13. Orden del 16 de diciembre de 2003, del Departamento de Salud y Consumo, por la que se regula la autorización y acreditación de los servicios de farmacia y oficinas de farmacia que elaboran fórmulas magistrales y preparados oficinales. BOA núm. 3, de 7 de enero de 2004.
14. Rosales Zabal JM, Muñoz Beltrán JC. Formulación magistral en atención primaria. Medicina de Familia (And). 2001; 2:53-58.
15. Garin N, De Pourcq JY, Cardona D, Martín-Venegas R, Gich I, Cardenete J, et al. Cambios en la viscosidad del agua con espesantes por la adición de fármacos altamente prescritos en geriatría. Nutr Hosp. 2012;27:1298-303.

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

ARTICULO ESPECIAL

2013: Documento «Sevilla» de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica

Actualización del Documento «Sevilla»

S. R. Leal-Noval[1,3*], M. Muñoz[2,3], M. Asuero[3], E. Contreras[3], J. A. García-Erce[3], J. V. Llau[3], V. Moral[3], J. A. Páramo[3] y M. Quintana[3]

[1]Coordinador General. [2]Vicecoordinador General. [3]Coordinador de bloque temático.

Resumen

La transfusión de sangre alogénica (TSA) no es inocua, y como consecuencia han surgido múltiples alternativas a la TSA (ATSA). Existe variabilidad respecto a las indicaciones y buen uso de las ATSA. Dependiendo de la especialidad de los médicos que tratan a los pacientes, grado de anemia, política transfusional, disponibilidad de las ATSA y criterio personal, las ATSA se usan de forma variable. Puesto que las ATSA tampoco son inocuas y pueden no cumplir criterios de coste-efectividad, la variabilidad en su uso es inaceptable. Las sociedades españolas de Anestesiología y Reanimación (SEDAR), Hematología y Hemoterapia (SEHH), Farmacia Hospitalaria (SEFH), Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMICYUC), Trombosis y Hemostasia (SETH) y Transfusiones Sanguíneas (SETS) han elaborado un documento de consenso para el buen uso de la ATSA. Un panel de expertos de las seis sociedades han llevado a cabo una revisión sistemática de la literatura médica y elaborado el «2013. Documento Sevilla de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica». Solo se contempla las ATSA dirigidas a disminuir la transfusión de concentrado de hematíes. Se definen las ATSA como toda medida farmacológica y no farmacológica, encaminada a disminuir la transfusión de concentrado de hematíes, preservando siempre la seguridad del paciente. La cuestión principal que se plantea en cada ítem se formula, en forma positiva o negativa, como: «La ATSA en cuestión reduce / no reduce la Tasa Transfusional». Para formular el grado de recomendación se ha usado la metodología GRADE (Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation).

PALABRAS CLAVE
Alternativas a la transfusión; Anemia; Hemoglobina; Fibrinógeno

Farm Hosp. 2013;**37(3)**:209-235

2013: The "Seville" document on Consensus on the Alternatives to Allogenic Blood Transfusion

Abstract

As allogeneic blood transfusion (ABT) is not harmless, multiple alternatives to TSA (AABT) have emerged, but there is a huge variability with respect to their indications and appropriate use. This variability results from the interplay of a number of factors, which include physicians' specialty, knowledge and preferences, degree of anaemia, transfusion policy, and AABT availability. Since the ABBT are not harmless and may not meet cost-effectiveness criteria, such avariability is unacceptable. The Spanish Societies of Anaesthesiology (SEDAR), Haematology and Haemotherapy (SEHH), Hospital Pharmacy (SEFH), Critical Care Medicine (SEMICYUC), Thrombosis and Haemostasis (SETH) and Blood Transfusion (SETS) have developed a Consensus Document for the proper use of AABTs. A panel of experts convened by these six Societies have conducted a systematic review of the medical literature and developed the "2013. Seville Document of Consensus on Alternatives to Allogeneic Blood Transfusion", which only considers those AABT aimed to decrease the transfusion of packed red cells. The AABTs are defined as any pharmacological and non-pharmacological measure aimed to decrease the transfusion of of red blood cell concentrates, while preserving the patient's safety. For each AABT, the main question is formulated, positively or negatively, as: "Does or does not this particular AABT reduce the transfusion rate?" All the recommendations on the use of AABTs were formulated according to the GRADE (Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation) methodology.

KEYWORDS
Alternatives to allogeneic blood transfusion; Anemia; Haemoglobin; Fibrinogen

Farm Hosp. 2013;**37(3)**:209-235

☆ Elaborado, patrocinado y avalado por las Sociedades Españolas de (orden alfabético): Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del dolor (SEDAR), Farmacia Hospitalaria (SEFH), Hematología y Hemoterapia (SEHH), Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), Transfusión Sanguínea (SETS), Trombosis y Hemostasia (SETH)

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: srlealnoval@gmail.com (S. R. Leal-Noval)
Correo postal: Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital Universitario «Virgen del Rocío», Sevilla, España

Recibido el 12 de octubre de 2012; aceptado el 12 de octubre de 2012. DOI: 10.7399/FH.2013.37.3.133

Resumen de Recomendaciones y Sugerencias para disminuir la tasa transfusional (entre paréntesis, la página en el texto)

Recomendación 1A.

Recomendamos:

– *Terapia transfusional restrictiva* en pacientes anémicos, sin hemorragia activa. (15)
– Administración perioperatoria de *ácido tranexámico* en pacientes intervenidos de cirugía cardiaca. (34)
– Administración de *Fe iV* en pacientes oncológicos, para prevenir la anemia inducida por la quimioterapia y/o radioterapia, como administración coadyuvante de otros agentes eritropoyéticos. (43)
– Administración de *rHuEPO* en el periodo pre o perioperatorio, en pacientes sometidos a cirugía ortopédica programada. (45)

No recomendamos:

– Administración de *DDAVP* en pacientes sometidos a cirugía electiva. (38)
– Administración de rHuEPO en pacientes críticos anémicos. (46)

Recomendación 1B.

Recomendamos:

– *RSA* en cirugía de artroplastia de rodilla y cadera. (22)
– *RSA* en el periodo perioperatorio de cirugía cardiaca con circulación extracorpórea.(23)
– RSA en el periodo intraoperatorio de la cirugía de reparación de rutura de aneurisma de aorta abdominal. (23)
– Administración de *Ácido ε-ACA* en el periodo perioperatorio de pacientes intervenidos de cirugía cardiaca. (35)
– Administración de *ATX* en el periodo perioperatorio de pacientes intervenidos de cirugía hepática. (35)
– Administración de *ATX* en pacientes sangrantes politraumatizados. (36)
– Administración de *Fe iV* en pacientes con anemia postparto. (42)
– Administración de *Fe iV* en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. (43)

No recomendamos:

– *DPSA* en procedimientos quirúrgicos que generalmente requieran la transfusión de 2 o menos unidades de concentrado de hematíes. (17)
– HAN en cirugía mayor. (20)
– Administración de *Ácido ε-ACA* en el periodo perioperatorio de pacientes intervenidos de cirugía ortopédica. (34)
– Administración de *Fe oral* en el periodo postperatorio de pacientes intervenidos de cirugía de PTR, PTC, revascularización miocárdica y en pacientes críticos (quirúrgicos o quemados). (41)

Recomendación 1C.

Recomendamos:

– *DPSA* en cirugía ortopédica. Solo en pacientes con pérdidas moderadas – severas de sangre (requiriendo 3 o mas unidades de concentrdo de hematíes). (17)
– RSA en el periodo perioperatorio de cirugía de columna, junto con otras técnicas de ahorro de sangre. (22)
– *TEG* en pacientes quirúrgicos o traumatizados con hemorragia grave. (25)
– Administración de *CCP* en pacientes previamente tratados con AVK y que presentan HIC. (28)
– Administración de *FBN* en pacientes traumatizados con hemorragia grave. Siempre que el TEG o el estudio de coagulación documenten déficit de FBN (31)
– Administración de fluidos en pacientes con pérdidas leves o moderadas de sangre. (48, 49)

Sugerencias 2A.

Sugerimos:

– La administración de *CCP* en previamente tratados con AVK, sangrantes o que van a ser sometidos a procedimientos invasivos. (27)
– La administración de *ATX* en el periodo perioperatorio de pacientes sometidos a cirugía de PTC, PTR, columna vertebral, ginecológica y de prostatectomía radical. (34, 35)
– La administración de *ATX* en pacientes con úlcera péptica sangrante. (36)
– La administración de rHuEPO en el periodo perioperatorio de pacientes intervenidos de cirugía cardiaca y de cáncer gastrointestinal. (45)

Sugerencias 2B.

Sugerimos:

– *DPSA* en el periodo periopertorio de pacientes intervenidos de resección de neoplasia colo rectal, próstata o hepática. Se sugiere el uso coadyuvante de rHuEPO. (18)
– *DPSA* en el periodo perioperatorio de pacientes sometidos a cirugía cardiaca electiva con circulación extracorpórea. (18)

- La administración de *FBN* en el periodo perioperatorio de pacientes sometidos a cirugía cardiaca, de reparación de aneurisma abdominal, cistectomía radical o hemorragia obstétrica. Siempre que el TEG o el estudio de coagulación documenten déficit de FBN. (32)
- Fe oral en el periodo preoperatorio de la cirugía de cáncer de colon y cirugía ortopédica. (41)
- La administración de *Fe iV* en el periodo preoperatorio de pacientes anémicos que van a ser sometidos a cirugía ortopédica, ginecológica o digestiva. (41)
- La administración de *Fe iV* en el periodo perioperatorio de pacientes sometidos a cirugía ortopédica, con alta probabilidad de desarrollar anemia perioperatoria. (42)
- La administración de *Fe iV* en pacientes oncológicos para prevenir la anemia inducida por la quimioterapia y/o radioterapia, sin la administración coadyuvante de otros agentes eritropoyéticos. (43)
- La administración de *fluidos* en pacientes con sangrado crítico. (49)

Sugerencias 2C.

Sugerimos:

- *RSA* en pacientes sometidos a cirugía tumoral hepática, cirugía urológica, traumatismos abdominales, cesárea o ruptura de embarazo ectópico. (23)
- La administración de *CCP* en pacientes no tratados previamente con AVK y que presentan traumatismo sangrante, hemorragia periquirúrgica o insuficiencia hepática aguda. Siempre que el TEG o el estudio de coagulación documenten déficit de factores de coagulación. (28)
- La administración de *CCP*, en lugar de PFC o rFVIIa en pacientes previamente tratados con AVK y en quiénes se precisa revertir urgentemente la anticoagulación. (28)
- La administración de *rFVIIa* en pacientes con hemorragia crítica o refractaria, incluyendo HIC, hemorragia postparto y hemorragia en el periodo periquirúrgico de la cirugía cardiaca o hepática. (39)
- La administración de *Fe iV* en el periodo postoperatorio de pacientes intercenidos de cirugía cardiaca, ortopédica, ginecológica tumoral o cesárea. (42)

No hay evidencia para recomendar o sugerir. 0.

- No hay evidencia para recomendar o sugerir la administración de PrFC o HBOC. (53)

Justificación y objetivos

El Documento Sevilla (DS) sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica (ATSA) fue publicado en el 2006. El objetivo original del DS fue *generar recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible sobre las indicaciones de las ATSA*, a fin de asesorar a todos los profesionales involucrados en el administración de las transfusiones sanguíneas y las ATSA. *Este mismo objetivo sustenta la presente Actualización del Documento Sevilla (ADS).* También, como en el DS original, la ADS define las ATSA como toda medida encaminada a disminuir los requerimientos transfusionales y, por tanto, la transfusión de hematíes, preservando en todo momento la seguridad del paciente. Para su análisis fueron divididas en ATSA farmacológicas y no farmacológicas.

Son varias las razones que justifican esta ADS: 1) La persistente variabilidad en el uso clínico de las ATSA; 2) La desaparición de fármacos que en el DS original tenían un alto grado de evidencia (aprotinina); 3) Las nuevas indicaciones para fármacos, no contemplados en el DS original (Complejo Protrombínico y Fibrinógeno); 4) Las alarmas generadas por las agencias gubernamentales, con respecto a los efectos adversos de algunos fármacos (Eritropoyetina recombinante); 5) El cambio a una nueva metodología más actual, útil y eficaz para valorar los grados de evidencias y formular recomendaciones (Metodología GRADE: Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation); y, por último, 6) la incorporación como miembro de pleno derecho de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Las recomendaciones de la ADS están dirigidas a pacientes quirúrgicos, traumatizados y/o críticos, con pérdidas sanguíneas que pueden requerir el uso de ATSA. Como en el DS original, solo se contemplan las ATSA relativas a la transfusión de concentrado de hematíes (TCH). Para el objetivo de este documento definimos la *Tasa Transfusional* como número de unidades de concentrado de hematíes transfundidas y/o porcentaje de pacientes transfundidos. La cuestión principal que se plantea en cada ítem se formula, en forma positiva o negativa, como: «*La ATSA en cuestión reduce / no reduce la Tasa Transfusional*». Para formular el grado de recomendación sobre el uso de una determinada ATSA para reducir la tasa transfusional se ha usado la *metodología GRADE*.

Metodología

Sociedades Científicas. Miembros del panel de expertos

Han participado un total de seis sociedades científicas de ámbito nacional correspondientes a las especialidades de

anestesiología y reanimación, hematología y hemoterapia, medicina intensiva y farmacia hospitalaria: SEDAR (Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor), SEMICYUC (Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias), SEHH (Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia), SETS (Sociedad Española de Transfusión Sanguínea), SETH (Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia) y SEFH (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria). Estas sociedades han seleccionado a los miembros del panel encargados configurar y redactar la presente ADS, actuando sus presidentes como observadores. Cada una de estas sociedades estuvo representada por seis miembros, excepto las tres sociedades hematológicas (SEHH, SETS y SETH) que participaron conjuntamente con seis miembros. Con la salvedad de los aportados por la SEFH, la elección de los miembros del panel y su participación en la configuración de la ADS, no difirió sustancialmente de la del DS original[1].

Metodología GRADE

La elección de la metodología GRADE se fundamentó en que ésta presenta una serie de ventajas sobre la metodología DELPHI usada en el DS original. Estas ventajas incluyen: 1) Separación clara entre la calidad de la evidencia y el grado de recomendación; 2) Criterios explícitos y comprensivos para bajar o subir la puntuación de la calidad de la evidencia; 3) Proceso transparente de traslado de la evidencia a las recomendaciones; 4) Reconocimiento explícito de valores y preferencias; y 5) Clasificación clara y pragmática de las recomendaciones en *fuertes (Recomendación 1)* o *débiles (Recomendación 2),* soportadas por en evidencia de calidad *alta (A), moderada (B)* o *baja/muy baja (C)*: que facilita su interpretación por clínicos, pacientes y proveedores de servicios de salud, así como su utilización en el desarrollo de guías de práctica clínica[2-4].

De acuerdo con metodología GRADE, la formulación de una *recomendación fuerte* implica que los beneficios de la intervención superan claramente a los riesgos y cargas de la misma (recomendación positiva) o viceversa (recomendación negativa), en todos los casos. Sin embargo, las implicaciones pueden ser muy distintas, en función de la calidad de la evidencia. Así, una *recomendación 1A o 1B* está soportada por evidencia de calidad alta o moderada e indica que dicha intervención puede ser utilizada sin reservas en la mayoría de los pacientes y en casi todas las circunstancias, mientras que una *recomendación 1C* indica que esta recomendación esta soportada por evidencia de calidad baja y que podría cambiar cuando se disponga de evidencia de más alta calidad[4].

En lo que respecta a una *recomendación débil*, una *recomendación 2A o 2B* indica que está soportada por evidencia de calidad alta o moderada, siendo muy probable que exista un equilibrio entre los beneficios de la intervención propuesta y sus posibles riesgos y cargas, y que la mejor alternativa para ese paciente puede variar en función de sus circunstancias, los valores sociales (e.g., disponibilidad de recursos) o las preferencias del mismo. Por el contrario, una *recomendación 2C* indica que esta soportada por evidencia de calidad baja, habiendo incertidumbre sobre la existencia de dicho equilibrio entre beneficios, posibles riesgos y cargas, y que la utilización de otras alternativas puede ser igualmente razonable[4].

Cuando se hizo una recomendación *fuerte*, el panel utilizó la terminología «*Recomendamos …*» o «*No recomendamos…*». Alternativamente, también se utilizaron las expresiones «*… se puede …»,* «*… debería …*» o «*…no debería …*». Cuando se hizo una recomendación *débil*, el panel utilizó una terminología menos concluyente, tal como «*Sugerimos …*» o «*… podría …*»[4].

Para mayor claridad, el panel definió la población de pacientes a quienes va dirigida la intervención recomendada, su seguridad y, siempre que fue posible, indicó como debía implementarse. Finalmente, ha de tenerse en cuenta que para algunas intervenciones no fue posible establecer una recomendación basada en la evidencia (*Recomendación 0*).

Abreviaturas *(orden alfabético)*:

AAA: Aneurisma de Aorta Abdominal; **ADS**: Actualización del Documento Sevilla; **AEEs**: Agentes Estimuladores de la eritropoyesis; **ATSA**: Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica; **ATX**: Ácido Tranexámico; **AVK**: Antagonistas de la Vitamina K; **CCP**: Concentrado de Complejo protrmbínico; **CEC**: Circulación Extracorpórea; **DDAVP**: Desmopresina; **DPSA**: Donación Preoperatoria de sangre Autólaga; **DTH**: Deficiencia Total de Hierro; **DS:** Documento Sevilla, versión 2006; **e-ACA**: Ácido Épsilon Aminocaproico **FBN**: Fibrinógeno; **Fe oral**: Hierro oral; **Fe iV**: Hierro intravenoso; **GRADE**: Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation; **HAN**: Hemodilución Aguda Normovolémica; **Hb**: Hemoglobina; **HBOC**: Hemoglobinas Sintéticas; **HEA**: Hidroxi Etil - Almidones; **HIC**: Hemorragia Intracraneal; **HSA**: Hemorragia subaracnoidea; **INR**: International Normalized Ratio; **PAS**: Presión Arterial Sistólica; **PFC**: Plasma Fresco Congelado; **PrFC**: Perfluorocarbonados; **PTC**: Prótesis de Cadera; **PTM**: Protocolo de Transfusión Masiva; **PTR**: prótesis de Rodilla; **rFVIIa**: Factor VII activado recombinante; **RCTs**: Randomised Controlled Trials; **rHuEPO**: Eritropoyetina recombinante Humana; **RSA**: Recuperación perioperatoria de Sangre Autólaga;**TCE**: Traumatismo craneoencefálico; **TCH**: Transfusión de Concentrado de Hematíes; **TEG**: Tromboelastrografía; **TACO**: Transfusion associated cardiovascular overload; **TRALI**: Transfusion related Acute Lung Injury; **TSA**: Transfusión de Sangre Alogénica.

ATSA no farmacológicas

Se clasifican en terapia transfusional restrictiva, donación preoperatoria de sangre autóloga (DPSA), hemodilución aguda normovolémica (HAN) y recuperación perioperatoria de sangre autóloga (RSA).

Terapia Transfusional Restrictiva en pacientes no sangrantes

1. *Pacientes críticos, politraumatizados y/o quirúrgicos, sin afectación cardiológica y/o del Sistema Nervioso Central*

   Recomendamos la TCH para mantener cifras de hemoglobina entre 70 y 90 g/L, con objeto de disminuir la tasa transfusional. ***1A***

Estudios controlados realizados en pacientes críticos euvolémicos adultos[5] y niños[6], incluyendo pacientes quirúrgicos, han documentado que la mayoría de los pacientes pueden tolerar cifras de hemoglobina tan bajas como 70-80 g/L[7,8], y esto niveles de hemoglobina son los recomendados por la asociación americana de bancos de sangre[8]. La tolerancia del paciente a la anemia normovolémica está condicionada por la reserva cardiopulmonar, el volumen y velocidad de las pérdidas sanguíneas, y el carácter agudo ó crónico de la anemia.

2. *Pacientes críticos, politraumatizados y/o quirúrgicos, con afectación cardiológica y/o del Sistema Nervioso Central*

   Recomendamos la TCH para mantener cifras de hemoglobina entre 80 y 100 g/L, con objeto de disminuir la tasa transfusional. ***1A***

Se ha documentado que los pacientes con cardiopatía isquémica y/o intervenidos de cirugía cardiaca, tienen una pobre tolerancia a la anemia[9]. Los pacientes anémicos con cardiopatía isquémica sintomática y /o disfunción cerebral pueden precisar cifras más altas de hemoglobina. Los pacientes anémicos (hematocrito <33%) mayores de 65 años y con infarto agudo de miocardio, mejoran su resultado clínico cuando se corrige la anemia con la TCH[10]. La eficacia de la transfusión está ligada al grado de anemia e isquemia miocárdica. Los pacientes anémicos (<120 g/l de hemoglobina) con elevación del ST, mejoran su resultado clínico con la TCH[11]. Por el contrario, los pacientes con anemia ligera y aquellos con isquemia, pero sin elevación del ST, pueden empeorar el resultado clínico con la TCH[9]. Los pacientes intervenidos de cirugía cardiaca, sin datos de isquemia perioperatoria, toleran cifras de hemoglobina de 80 g/L sin incrementar la morbi mortalidad[9,12,13]. Un estudio reciente[14] ha documentado que los pacientes cardiópatas, octogenarios, intervenidos de fractura de cadera, no empeoran su resultado clínico cuando se transfunden acorde a la sintomatología clínica o umbral transfusional menor o igual de 80 g/L, en comparación con pacientes transfundidos liberalmente, esto es, con umbral de 100 g/L.

Debido a su alta tasa metabólica, el cerebro tiene poca tolerancia a la anemia, precisando de una oferta de oxígeno continua y abundante. Como la hemoglobina es el principal componente del transporte de oxígeno, la anemia podría afectar negativamente la función cerebral[15], en pacientes con traumatismo craneo encefálico (TCE), hemorragia subaracnoidea (HSA) y/o accidente vásculo cerebral isquémico. Es probable, aunque no se ha documentado taxativamente, que los pacientes anémicos con disfunción cerebral grave precisen niveles discretamente más altos de hemoglobina[15,16,17].

3. *Seguridad*

En pacientes quirúrgicos euvolémicos, casi todos los estudios aleatorizados realizados hasta la fecha han demostrado que el uso de un umbral de transfusión «restrictivo» no provoca un aumento de la mortalidad o la morbilidad ni de la duración de la estancia hospitalaria, mientras que reduce tanto el porcentaje de pacientes transfundidos y el volumen de sangre alogénica que se administra. Los pacientes críticos, sobre todos con afetación aguda de la función cerebral y / o cardiológica, pueden presentar peores resultados clínicos si se permiten cifras bajas de hemoglobina. Sin embargo, aunque la anemia puede incrementar la morbimortalidad, la TCH no revierte, necesariamente, sus efectos deletéreos.

4. *Resumen*

La mayoría de los pacientes con traumatismo, críticos y/ o quirúrgicos pueden tolerar cifras de hemoglobina de 70 g/L. Sin embargo si presentan afectación aguda cardiológica y/o del sistema nerviosos central pueden precisar cifras de hemoglobina de al menos 80 g/L. En todo caso, la decisión de transfundir debería de individualizarse para cada paciente.

Donación Preoperatoria de Sangre Autóloga (DPSA)

La DPSA es una modalidad de autotransfusión que consiste en la extracción, en los días o semanas previos a la intervención, de una o varias unidades de la propia sangre del paciente. Estas unidades se someten a tamizado serológico y almacenamiento, precedido o no de fraccionamiento, y su reinfusión al paciente se realiza durante la intervención y/o en el postoperatorio inmediato.

1. *Cirugía ortopédica mayor*

   No recomendamos el uso rutinario de DPSA para reducir la tasa transfusional, en procedimientos que requieran generalmente ≤2 U/paciente. ***1B***

En pacientes adultos sometidos a cirugía ortopédica mayor (rodilla, cadera o columna), los resultados prove-

nientes de estudios RCTs y observacionales mostraron una reducción del 20% de la tasa transfusional. Sin embargo, en la mayor parte de estos estudios no se establecieron criterios de transfusión (que podrían disminuir el efecto positivo de la DPSA). Además, el 60-70% de pacientes con DPSA recibió algún tipo de transfusión, autóloga o alogénica, y el 40% de las unidades depositadas no se utilizaron[18,19,20,21,22]. La administración preoperatoria de rHuEPO[23] o la recuperación perioperatoria de sangre[24] son, al menos tan eficaces, como la DPSA en disminuir los requerimientos transfusionales.

Recomendamos el uso de DPSA para reducir la tasa transfusional en procedimientos de cirugía ortopédica mayor, que requieran generalmente ≥3 UI/paciente, preferentemente con tratamiento coadyuvante con hierro y/o rHuEPO. ***1C***

Estudios observacionales en pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos con alto volumen de hemorragia indican que la DPSA reduce significativamente la tasa transfusional en la revisión de prótesis de cadera (PTC) y en la corrección de escoliosis, no utilizándose hasta el 30% de las unidades depositadas[25,26]. Se ha comprobado que en cirugía protésica la utilización de rHuEPO, como coadyuvante del programa de DPSA, disminuye la exposición a TSA en mayor cuantía que la DPSA como única técnica, aunque se incluyeron pocos pacientes y esta alternativa no resultó coste-efectiva[1]. Además, en cirugía de escoliosis o cirugía vertebral compleja en la población pediátrica, el tratamiento coadyuvante con rHuEPO, con / sin hierro intravenoso, permite un mejor cumplimiento del programa de DPSA, con una significativa reducción de la exposición a TSA cuando se compara con DPSA única técnica[27,28]. Finalmente la administración concomitante con Fe iV puede mejorar la respuesta a la rHuEPO, reduciendo su dosis y mejorando la relación coste efectividad de esta estrategia[29].

2. *Cirugía cardíaca electiva*

Sugerimos el uso de DPSA para reducir la tasa transfusional, en procedimientos electivos de cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea en adultos. ***2B***

Los resultados de estudios observacionales grandes indican que la donación de 2 unidades era la estrategia más efectiva para evitar la TSA con el menor incremento de costes[22,30]. En algunos estudios, el tratamiento coadyuvante con rHuEPO ha mejorado los resultados de la DPSA en cirugía cardíaca en adultos y niños (**1** DS).

3. *Cirugía oncológica*

Sugerimos el uso de la DPSA para reducir la tasa en pacientes sometidos a cirugía para la resección de neoplasias sólidas. ***2B***

Los resultados de diversos estudios RCTs y observacionales sugieren que la DPSA reducen hasta en un 30% los requerimientos transfusionales en cirugía de cáncer colo rectal[31], prostatectomía[32], y resección hepática[33], mejorando los resultados con tratamiento coadyuvante con rHuEPO[31,32,33].

4. *Seguridad*

La DPSA estaría contraindicada de forma permanente en pacientes con marcadores serológicos víricos positivos, enfermedad cardíovascular grave, y de forma temporal en infecciones bacterianas activas, Hb menor de 10 g/dL o peso menor de 10 kg[34]. Los resultados de un metaanálisis reciente[18] indicaron que la DPSA reduce la tasa transfusional sin incrementar la morbi-mortalidad. No obstante, debe recordarse que la incidencia de efectos adversos durante la DPSA es superior a la de la donación altruista y que la DPSA aumenta el riesgo de recibir cualquier tipo de transfusión. Es obligatorio por ley desechar tanto las unidades no utilizadas, como las unidades con marcadores serológicos positivos y comunicar los efectos adversos al sistema nacional de hemovigilancia[35].

5. *Resumen*

La DPSA estaría indicada en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos electivos en los que el riesgo de transfusión es superior al 30-50% (generalmente con Hb <14,5 g/dL) y/o en pacientes con dificultad para encontrar sangre alogénica compatible que se niegan a recibir TSA. El riesgo de recibir TSA se reduce aún más si se asocia a rHuEPO y hierro en cirugías que requieren el predepósito de 3 o más unidades. Finalmente, recordar que la DPSA sólo debería implementarse en aquellos pacientes en los que la fecha de la intervención esté garantizada.

Hemodilución Aguda Normovolémica (HAN)

La HAN consiste en la extracción y anticoagulación de un volumen determinado de sangre y su sustitución simultánea por cristaloides y/o coloides para mantener normovolemia. Aunque se ha utilizado la HAN extrema y otros tipos de hemodilución, la HAN moderada hasta alcanzar generalmente valores de hematocrito del 25-30%, es la más empleada. Se utiliza en intervenciones de cirugía mayor con hemorragia moderada-grave y habitualmente se realiza después de la inducción a la anestesia y antes de la fase hemorrágica de la cirugía.

1. *Cirugía mayor*

No recomendamos el uso rutinario de la HAN, como técnica única de ahorro de sangre, dada su escasa eficacia para disminuir la tasa transfusional. ***1B***

Los resultados de dos meta-análisis de 42 RCTs mostraron una pequeña reducción significativa de la tasa transfusional[18,36]. Sin embargo, la eficacia de la HAN quedó prácticamente eliminada cuando existía un protocolo de transfusión y cuando se asoció o se comparó con otras técnicas de ahorro de TSA (DPSA, ácido tranexámico e hipotensión controlada)[18,36,37].

2. *Seguridad*

La HAN solo debería utilizarse en aquellas instituciones en las que pueda implementarse la logística para la extracción de sangre, llevar a cabo la reposición de la volemia sin menoscabo de la atención al paciente, y seguir las recomendaciones de la «Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos»[38]. Las bolsas pueden conservarse en quirófano a temperatura ambiente durante un máximo de 6 horas y administrarse en orden inverso al de su extracción. Aunque en la mayor parte de los estudios analizados no se observó que la HAN se asociara a un aumento del riesgo de morbi-mortalidad, la calidad de la evidencia a este respecto es moderada-baja[36,37]. Se ha asociado el uso de HAN con incremento de las tasa de fracaso renal en adultos[39] y de alteraciones del desarrollo psicomotor en los niños[40], ambos sometidos a cirugía cardiaca. Por el contrario, el uso de HNA se asoció con disminución del riesgo de infección postoperatoria en cirugía ortopédica[41].

3. *Resumen*

La mayoría de los estudios no muestran una reducción significativa del riesgo de exposición a TSA, aunque ha aportado a la terapia transfusional el concepto de la tolerancia a niveles bajos de hemoglobina en grupos de pacientes de bajo riesgo. Por tanto, a pesar de su bajo coste, la HAN solo debería utilizarse asociada a otros métodos de ahorro de sangre en pacientes seleccionados, salvo en aquellos centros donde no puedan implementarse otras alternativas a la TSA. La evidencia disponible sobre otras modalidades de hemodilución distinta de la HNA, como la hemodilución hipervolémica moderada o la hemodilución aguda aumentada, no permite realizar ningún tipo de recomendación sobre las mismas[1].

Recuperación perioperatoria de sangre autóloga (RSA)

La recuperación perioperatoria de sangre autóloga (RSA) puede efectuarse en diversas intervenciones quirúrgicas en las que se produce un sangrado significativo. En el periodo intraoperatorio, la RSA se realiza utilizando dispositivos que aspiran, anticoagulan, lavan y concentran la sangre vertida en el campo quirúrgico, retornándola al paciente en forma de concentrado de hematíes en suero salino. En el periodo postoperatorio, la RSA consiste en recolección y reinfusión de la sangre procedente de los drenajes postoperatorios. Cuando no se efectúa recuperación intraoperatoría, la recuperación postoperatoria se realiza habitualmente con dispositivos que recuperan y reinfunden sangre total filtrada y no lavada.

1. *Cirugía ortopédica*

– *Artroplastia de rodilla y cadera*

Recomendamos el uso de la RSA, con sangre lavada o filtrada, para disminuir la tasa transfusional. ***1B***

En pacientes intervenidos de PTR[42,43] o PTC[44,45] primarias, la recuperación postoperatoria de sangre lavada y no lavada, redujeron en un 20% el riesgo absoluto de recibir TSA (11% vs 30%), pero no el número de unidades de TSA, por paciente transfundido. La RSA perioperatoria con sangre lavada también fue eficaz para reducir la tasa transfusional en PTC de reintervención, especialmente si se asocia a otras técnicas de ahorro de sangre[46].

– *Cirugía de columna*

Recomendamos el uso de la RSA, dentro de un programa multimodal, para reducir la tasa transfusional en pacientes de cirugía ortopédica para la corrección de escoliosis o cirugía degenerativa vertebral compleja (>3 niveles). ***1C***

En cirugía de columna lumbar o lumbo-sacra instrumentada, con o sin autoinjerto de cresta ilíaca, la RSA no redujo significativamente el porcentaje de pacientes con TSA, aunque sí el volumen de sangre alogénica transfundida[47]. En cirugía de corrección de escoliosis, en la que el sangrado puede alcanzar hasta el 90% del volumen sanguíneo estimado del paciente, la RSA sola o asociada a otras medidas de ahorro de sangre, reduce significativamente la tasa transfusional[48,49].

2. *Cirugía cardíaca*

Recomendamos el uso de la RSA perioperatoria para reducir la tasa transfusional en procedimientos de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. ***1B***

En cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (CEC), la recuperación y reinfusión de la sangre lavada del campo quirúrgico y del reservorio de cardiotomía reduce el porcentaje de pacientes expuestos a TSA con respecto al control, aunque no el número de unidades transfundidas por paciente[50]. Sin embargo, la RSA no resulta eficaz si se limita al procesamiento de la succión pericárdica[51] o cuando se utiliza en cirugía cardíaca sin CEC[52].

3. *Cirugía vascular mayor*

Recomendamos el uso de la RSA intraoperatoria para disminuir la tasa transfusional en cirugía vascular para la reparación de aneurismas de aorta abdominal. ***1B***

En cirugía electiva de aneurisma de aorta abdominal (AAA), los resultados de diversos estudios han demostrado que la utilización de la RSA intraoperatoria redujo casi un 40% el riesgo absoluto de exposición a TSA con respecto al control y el volumen de sangre transfundida[53]. Se ha estimado que la técnica es coste efectiva para sangrados superiores a 800 mL . En la reparación de AAA rotos, la RSA reduce la tasa transfusional en 3 unidades por paciente[53,54]. Finalmente, debe recordarse que la utilización de prótesis endovasculares reduce el sangrado y las necesidades transfusionales en comparación con la cirugía abierta, tanto en AAA electivos como rotos, aunque el papel de la RSA en este tratamiento no ha sido suficientemente estudiado[55].

4. *Otras cirugías*

Sugerimos el uso de la RSA intraoperatoria de sangre lavada, filtrada y/o irradiada para disminuir la tasa transfusional en intervenciones de cirugía tumoral hepática o urológica, traumatismos abdominales, cesárea o ruptura de embarazo ectópico. ***2C***

Diversos estudios RCTs y estudios observacionales sugieren que la RSA puede reducir la tasa transfusional en pacientes intervenidos de trasplante hepático por hepatocarcinoma o cirrosis[46], prostatectomía radical[56], cesárea[57], ruptura de embarazo ectópico[58] y traumatismo abdominal[59].

5. *Seguridad*

Del análisis de los estudios clínicos realizados en distintos tipos de procedimientos quirúrgicos electivos o urgentes se desprende que la RSA intra y/o postoperatoria no aumenta la morbi-mortalidad ni la duración de la estancia hospitalaria, aunque se han descrito algunos efectos adversos graves, especialmente coagulopatía, cuando se reinfunden grandes volúmenes de sangre recuperada y procesada. En cirugía ortopédica aunque apenas se han detectado efectos adversos graves, no se aconseja reinfundir un volumen superior a 1.000 mL de sangre filtrada y no lavada[60]. Sin embargo en cirugía cardiaca los resultados de una revisión sistemática indican que la RSA postoperatoria de sangre filtrada no lavada, no es recomendable[18]. La indicación de la RSA en cirugía tumoral y cesárea es controvertida. En cirugía tumoral, los resultados de un meta análisis reciente muestran que la RSA no aumenta la incidencia de recidiva o metástasis tumoral[61].

6. *Resumen*

La RSA intraoperatoria estaría indicada en pacientes sometidos a cirugía electiva en la que se prevé una sangrado mayor de 1.500 mL y pueda recuperarse al menos el equivalente a 1,5-2 unidades de concentrado de hematíes. Por su parte, el uso de la recuperación postoperatoria de sangre no lavada estaría restringido a pacientes con Hb <15 g/dL intervenidos de cirugía protésica programada en la que se espere un sangrado postoperatorio entre 500 y 1.000 mL, y pueda recuperarse al menos el equivalente a 1 unidad de TSA[1]. Las recomendaciones realizadas están limitadas por el hecho de que la mayoría de los ensayos aleatorizados examinados fueron pequeños y no fue posible ocultar adecuadamente el tratamiento, lo que pudo influir en la práctica transfusional.

Tromboelastrografía. Manejo de la coagulación a la cabecera del paciente

La tromboelastrografía (TEG) es un método que valora las propiedades viscoelásticas de la coagulación de forma global (*modelo celular* de la coagulación). Presenta los resultados gráficamente, permitiendo valorar la formación y la lisis del coágulo en menos de 10 minutos. Puede ser realizada a la cabecera del paciente (*point-of-care*) y tiene las siguientes ventajas sobre los tests convencionales de la coagulación: 1) Rapidez en la obtención de resultados, conduciendo a decisiones clínicas precoces y 2) Valoración global de la coagulación en sangre total[62,63]. Hasta el 35% de los pacientes traumatizados sangrantes presentan alteraciones de los tests de coagulación cuando acuden al hospital. La así llamada *coagulopatía aguda traumática*[64], es un factor independiente de mal pronóstico y necesita ser tratada precoz y agresivamente. Por otra parte, los pacientes quirúrgicos manifiestan diferentes alteraciones de la coagulación, que deben tratarse de forma individualizada. La TEG permite la administración individualizada de hemocomponentes (concentrados de plasma y plaquetas) y de concentrados de factores de coagulación (fibrinógeno y complejo protrombínico).

1. *Paciente sangrante con traumatismo grave*

Recomendamos el uso de TEG para guiar la reposición de factores de coagulación y reducir la tasa transfusional. ***1C***

Los pacientes con traumatismos sangrantes pueden presentar alteraciones tempranas (en los 30 minutos que siguen al traumatismo) de la coagulación, incluyendo hipocoagulabilidad, hipercoagulabilidad y/o hiperfibrinolisis[62,63]. Al menos una veintena de estudios han documentado que el uso de TEG permite un más eficiente manejo de la coagulación y puede reducir la tasa transfusional[62,64].

2. *Paciente sangrante quirúrgico*

Recomendamos el uso de TEG para guiar la reposición de factores de coagulación y reducir la tasa transfusional. ***1C***

Un estudio retrospectivo que incluyó más de 3.000 pacientes intervenidos de cirugía cardiaca, documento

que la TEG disminuye significativamente las tasas transfusional y de fenómenos tromboembólicos[65]. Estudios retrospectivos que incluyeron un bajo número de pacientes intervenidos de cirugía vascular, hepática y obstétrica, concluyeron que la TEG reduce la tasa transfusional y permite el tratamiento precoz de las alteraciones de la coagulación[66,67].

3. *Seguridad*

El TEG no tiene riesgos para el paciente. No obstante, no valora la función plaquetaria, por lo que los pacientes con disfunción plaquetaria deben de valorarse con otras tecnologías[63].

4. *Resumen*

El TEG es una técnica útil para la valoración precoz de las alteraciones de la coagulación y permite la administración selectiva de hemocomponentes y factores de coagulación. Aunque su uso se asocia con una disminución significativa de la transfusión de hemoderivados, no disminuye la alta mortalidad del paciente con sangrado grave[67].

ATSA farmacológicas

Se clasifican en ATSA farmacológicas para disminuir el sangrado, incrementar la eritropoyesis y favorecer el transporte de oxígeno.

ATSA farmacológicas para disminuir el sangrado

La reducción de las pérdidas sanguíneas perioperatorias es primordial a la hora de disminuir la exposición del paciente a la TSA. Puede conseguirse con un manejo adecuado de antiagregantes y anticoagulantes, con el mantenimiento de la normotermia, hipotensión controlada, inducida o permisiva, la realización de una hemostasia quirúrgica cuidadosa y, cuando sea posible, de una cirugía mínimamente invasiva, el uso selectivo de drenajes, y en su caso, con la mínima presión de aspiración. Finalmente debe valorarse la administración de fármacos que, al incrementar los niveles de los factores de coagulación, puedan favorecer la formación del coágulo, aseguren su estabilidad y/o retrasen su lisis.

Concentrado de Complejo Protrombínico (CCP)

Los concentrados de complejo protrombínico (CCP) son derivados plasmáticos que contienen cantidades variables de los factores de coagulación II, IX y X (CCP de «3 factores», comercializados en USA) o de los factores de coagulación II, VII, IX y X (CCP de «4 factores», comercializados en Europa). Los 3 CCP de «4 factores» que se comercializan en España son de eficacia similar, pero tienen diferencias moderadas en su composición. Para evitar trombogenicidad tras su administración, los CCPs contienen proteína C, proteína S, antitrombina III y/o heparina[68].

1. *Pacientes en tratamiento con Antagonistas de la Vitamina K (AVK) con hemorragia activa o que precisen de un procedimiento quirúrgico urgente o emergente*

Sugerimos la administración de CCP para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional. ***2A***

La normalización del INR (*International Normalized Ratio*) se alcanza en virtualmente todos los pacientes, entre 10 y 30 minutos tras la administración de CCP[69,70,71]. Cuando el objetivo de administrar CCP es evitar el sangrado en pacientes que van a ser sometidos a cirugía u otros procedimientos invasivos, o disminuir la hemorragia en pacientes con sangrado activo, la mayoría de los estudios documentan disminución o cese del sangrado[72]. Las guías clínicas sugieren el uso de CCP de «4 factores» en pacientes sangrantes en tratamiento con AVK, independientemente del valor de INR[73]. En pacientes quirúrgicos, el CCP puede ser preferible al rFVIIa y/o plasma fresco[74]. Sin embargo el escaso número de estudios, el carácter retrospectivo de la mayoría de ellos, el bajo número de pacientes incluidos, el tratamiento concomitante con plasma u otros fármacos prohemostáticos, la ausencia de grupo control y las diferencias metodológicas, dificultan la extracción de conclusiones sólidas.

2. *Pacientes en tratamiento con AVK y hemorragia intracraneal*

Recomendamos la administración de CCP para disminuir el sangrado. ***1C***

La hemorragia intracraneal (HIC) es el evento más grave asociado con la anticoagulación con AVK. El riesgo de HIC se duplica por cada punto de incremento de INR. La velocidad del crecimiento del hematoma y las secuelas neurológicas y la mortalidad son más elevadas en la HIC asociada a la ingesta de AVK que con otros tipos de HIC[75,76,77,78]. La mortalidad en las primeras 24 horas puede llegar al 33%[79,80]. En pacientes tratados con CCP, la corrección del INR y el control del sangrado se alcanzan de forma más eficaz que en aquéllos tratados con PFC[81,82]. Sin embargo, la mortalidad y las secuelas, permanecen invariablemente altas independientemente del tratamiento elegido[79,80].

3. *Pacientes no tratados con AVK, con coagulopatía en el contexto de traumatismo, hemorragia periquirúrgica o insuficiencia hepática aguda*

Sugerimos la administración de CCP para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional. ***2C***

Sangrado en paciente politraumatizado. Generalmente los pacientes con hemorragia masiva son transfundidos con un mayor número de unidades de concentrado de hematíes que de PFC (ratios 3:1 o superior). Datos recientes documentan que la mortalidad mejora si la ratio se eleva a 1:1:1 (cantidades equiparables de hematíes, plasma y plaquetas) en pacientes traumatizados con hemorragia crítica en el contexto militar, sugiriendo la necesidad de aportar grandes cantidades de factores de coagulación, desde el inicio de la hemorragia[83], aunque existe controversia al respecto[84]. El CCP podría aportar grandes cantidades de factores de forma más rápida y precoz, disminuyendo los requerimientos transfusionales[85].

Sangrado en paciente quirúrgico. La administración de CCP se asocia a disminución de los requerimientos transfusionales en el periodo perioperatorio[86], sobre todo en pacientes sometidos a cirugía cardiaca[65].

Insuficiencia hepática aguda. Un solo estudio observacional sugiere que el CCP podría ser útil en el tratamiento del sangrado o en la profilaxis del mismo en pacientes con déficits de factores hepato-dependientes secundario a insuficiencia hepática aguda[87].

4. *Pacientes en tratamiento con AVK y que precisan revertir de forma inmediata la anticoagulación. Complejo protrombínico frente a plasma fresco congelado y factor VII recombinante activado (rFVIIa)*

Sugerimos que el tratamiento con CCP es superior a la administración de PFC y de rFVIIa para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional. ***2C***

El plasma fresco congelado (PFC) contiene cantidades variables de todos los factores de coagulación. Aunque no se ha establecido la dosis óptima, suele recomendarse dosis de 15 ml/k, no obstante podrían ser necesarias dosis tan altas como 30 ml/k para aportar cantidades óptimas de factores de coagulación[88,89]. Las ventajas del CCP sobre el PFC son: 1) Su mayor contenido en factores de coagulación hepato-dependiente, aunque el CCP no tiene fibrinógeno ni factor XIII; 2) No necesita compatibilidad de grupo sanguíneo (PFC, sí); 3) Mayor rapidez de administración (el PFC necesita descongelación, lo que retrasa su administración); 4) Mayor eficacia y rapidez en corregir el INR (menos de 30 minutos con CCP); 5) Menor volumen de administración (a la dosis sugerida, se necesita, al menos, 1.000 ml de PFC en un paciente de 70 kg, lo que puede provocar TACO (*transfusion associated cardiovascular overload*) y TRALI (*transfusion related acute lung injury*)[69,70,71]. La mayoría de las guías[73,74] y estudios observacionales[81,82] sugieren que el CCP es superior al PFC, para controlar la hemorragia inducida por los AVK. En un estudio con modelo animal, la administración de CCP o de PFC fue más eficaz que la de rFVIIa para detener el crecimiento del hematoma en ratones con hemorragia intracraneal inducida con AVK[90]. Aunque la administración de rFVIIa puede disminuir el tamaño del hematoma en pacientes con HIC, la mortalidad permanece invariablemente alta y la alta tasa de efectos tromboembólicos desaconseja el uso sistemático de rFVIIa en pacientes con hemorragia crítica inducida por AVK[91].

5. *Dosis*

En la HIC la administración de 25-50 U/K de CCP aminora el crecimiento del hematoma, corrige el INR en menos de 30 minutos y permite el control quirúrgico del hematoma[80]. En general, puede optarse por dosis fijas o dosis individualizada. Un estudio reciente no ha encontrado ventaja en usar dosis individualizada, recomendando una dosis fija única de 1.000 U para todas las situaciones en que se use CCP[92]. Sin embargo, la mayoría de los autores recomiendan dosis individualizadas, basadas en el peso del paciente, el INR actual y el INR que se pretende conseguir (target), variando entre 15-50 U/kg. En todos los casos la administración de CCP debe suplementarse con 5-10 mg de Vitamina K, IV. Generalmente, la administración de CCP se basa en el % de factores plasmáticos, por lo que se debe convertir el INR a % de factores plasmáticos. El cálculo de la dosis se realiza mediante la expresión: unidades de factores de CCP = [% nivel deseado de factores - % nivel actual de factores] × peso en kilos. Ejemplo, varón de 80 kg con INR de 7,5 a quién se desea disminuir el INR a 1,5. El cálculo de la dosis sería [40-5] × 80 = 2.800 UI de CCP. El siguiente esquema es útil para el cálculo de la dosis[93].

	INR	% factores plasmáticos
Rango supraterapéutico	> 5	5
	4 - 4,9	10
Rango terapéutico	2,6 - 3,2	15
	2,2 - 2,5	20
	1,9 - 2,1	25
Rango subterapéutico	1,7 - 1,8	30
	1,4 - 1,6	40
	1,0 - 1,4	100

6. *Seguridad*

Se han descrito tasas variables, pero bajas, de fenómenos trombo embolicos, sobre todo arteriales (Ictus, infarto de miocardio, tromboembolismo pulmonar)[65,70,94] en pacientes tratados con CCP. Sin embargo, en la mayoría de los casos, no se ha documentado una relación causa-efecto entre la administración de CCP y el incremento de fenómenos tromboembólico clínicamente relevantes. La mayoría de los autores describen el CCP como un fármaco seguro[94].

7. *Resumen*

Al igual que en otras guías de práctica clínica recientes, sugerimos administrar CCP en pacientes tratados con AVK, sangrantes o sometidos a procedimiento invasivo, aunque esta recomendación está basada en estudios retrospectivos que incluyeron pocos pacientes (***2C***). Exceptuamos de este bajo grado de recomendación a los pacientes con HIC (***1C***), en quiénes una muestra más amplia de estudios retrospectivos y al menos dos prospectivos, han documentado una disminución del crecimiento del hematoma. El CCP podría ser potencialmente útil (***2C***) en pacientes sangrantes y no tratados con AVK.

Fibrinógeno

La presencia de niveles adecuados de fibrinógeno (FBN) es crítica para lograr una hemostasia eficaz. La concentración plasmática de FBN es de 1,5-4,5 g/L. El FBN facilita la agregación plaquetaria y, cuando se activa mediante la trombina, forma polímeros de fibrina, que son la base de formación del coágulo[66]. La hemorragia grave implica pérdida de factores de coagulación, incluyendo FBN. La reanimación intensa con soluciones hidroelectrolíticas diluye los factores de coagulación existentes y, como resultado, los pacientes sangrantes presentan bajos niveles plasmáticos de FBN y del resto de los factores de coagulación. Además, los coloides pueden interferir en la formación de un coágulo eficaz, al alterar su firmeza y estabilidad. Ambos mecanismos (pérdida y dilución de factores de coagulación) conducen a coagulopatía. La presencia de coagulopatía es un factor independiente de mal resultado clínico[62-66].

El FBN es primer factor plasmático en deplecionarse en la hemorragia activa, además, los niveles prequirúrgicos de FBN son predictivos del sangrado periquirúrgico[66,95,96]. Hay tres formas de aportar FBN: plasma fresco congelado (PFC), crioprecipitado y concentrado de FBN. El compuesto más comúnmente usado en España es el concentrado de FBN que también es un derivado del plasma, pero a diferencia del PFC y del crioprecipitado, no requiere pruebas cruzadas y se administra rápidamente (hasta 6 g pueden administrarse en menos de 3 minutos)[97,98].

1. *Pacientes con traumatismos sangrantes.*

Recomendamos la administración de FBN para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional. ***1C***

Las guías europeas sobre hemorragia en trauma recomiendan (nivel de evidencia 1C), administrar FBN en todos los casos de sangrado grave, siempre que el tromboelastograma muestre déficit de FBN y/o los niveles plasmáticos de FBN sean inferiores a 2 g/L[99]. Revisiones recientes de estudios retrospectivos en pacientes con traumatismo sangrante, concluyen que la administración de FBN con/sin CCP y guiada por tromboelastometría, reduce la tasa transfusional y puede mejorar el resultado clínico[62-67,95,96,100,101].

2. *Pacientes quirúrgicos*

Sugerimos la administración de FBN para disminuir el sangrado y la tasa transfusional. ***2B***

En pacientes sometidos a cirugía de reparación de aneurisma abdominal sangrante, la administración masiva de PFC redujo significativamente la mortalidad del 39 al 15%, sugiriendo que la administración precoz de factores de coagulación puede mejorar el resultado clínico[102]. Además, la infusión preoperatoria y postoperatoria de altas dosis de FBN (6 g en 2 minutos) incrementó la firmeza del coágulo y disminuyó significativamente el sangrado y los requerimientos transfusionales de estos pacientes[102]. En un estudio retrospectivo que incluyó más de 3.000 pacientes intervenidos de cirugía cardiaca, la administración de FBN y CCP, guiada por tromboelastograma, redujo significativamente las tasas transfusional y de fenómenos tromboembólicos[65]. Un reciente RCT documentó que se debe administrar FBN y PFC para restaurar eficazmente la hemostasia[103], mejor que el PFC solo. Un RCT que incluyó 20 pacientes sometidos a cistectomía radical, documentó una disminución significativa de la tasa transfusional en el grupo tratado con FBN[104]. Solo una serie de 6 casos ha documentado que el FBN, junto con otros productos sanguíneos, puede controlar el sangrado en pacientes con hemorragia obstétrica[105].

3. *Dosis*

El PFC contiene aproximadamente 2 g/L de FBN, por lo que se requiere grandes volúmenes de PFC (2 L) para aumentar los niveles de FBN en 1 g/L. El crioprecipitado es un derivado del plasma que contiene más altas concentraciones de FBN que el PFC[66,95]. No hay acuerdo sobre una dosis estándar de FBN. Se han administrado dosis profilácticas de 2 g. antes de la cirugía y de 6 g. en sangrados instaurados graves[97,101], aunque la dosis publicada más habitual es entre 2 y 4 g. La siguiente fórmula[66] puede ser útil para calcular la dosis de FBN a administrar: Dosis de FBN = Incremento de FBN deseado (g/L) × volumen plasmático (L).

El volumen plasmático puede estimarse en 0,04 L/kg. Como ejemplo, en un paciente sangrante de 70 kg con FBN plasmático de 1 g/L, que se quiere incrementar hasta 3 g/L, la dosis a administrar sería 2 × 0,04 × 70 = 5,6 g.

4. *Seguridad*

En general el FBN es un fármaco seguro[96]. Sin embargo, su uso se ha asociado a mayor riesgo de isquemia coronaria[66] y de fenómenos tromboembólicos arteriales y venosos, solo cuando se administran dosis altas (hasta 12 g)[106]. A pesar de derivar del PFC, no se han descrito infecciones transmitidas por FBN.

5. *Resumen*

El nivel de FBN es crítico para una hemostasia eficaz, siendo el factor que primero se depleciona en la hemorragia grave. Estudios observacionales y series de casos sugieren que la administración precoz de FBN puede ser eficaz en disminuir la tasa transfusional. Con frecuencia, se administra junto a PFC y CCP, lo que impide una valoración adecuada de su eficacia. Idealmente la administración de FBN debería ser guiada por tromboelastometría, a la cabecera del paciente, en lugar de guiada de por las pruebas de laboratorio convencionales[107]. No obstante, se precisan de estudios controlados con amplias series de sujetos, antes de recomendar la administración indiscriminada de FBN para el tratamiento del déficit adquirido de FBN en la hemorragia crítica[108].

Antifibrinolíticos

Dentro de este grupo farmacológico se analiza la eficacia y seguridad del empleo de ácido tranexámico y ácido épsilon-aminocaproico. No consideramos el uso de aprotinina al haber sido retirada del mercado. El ácido tranexámico (ATX) y el ácido épsilon aminocaproico (e-ACA) son análogos sintéticos de la lisina que inhiben competitivamente la unión del plasminógeno a los residuos de lisina en la superficie de fibrina, evitando la conversión del plasminógeno a plasmina. El ATX es 10 veces más potente que el e-ACA.

1. *Cirugía ortopédica mayor*

Sugerimos el tratamiento con ácido tranexámico para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional. ***2A***

El análisis de los estudios con protocolo de transfusión muestra que en PTC[109] y PTR[110] la administración iV de ATX redujo hasta un 25% el volumen del sangrado perioperatorio y las necesidades de TSA. La administración tópica de ATX, mediante irrigación o inyección intraarticular, también reduce el sangrado postoperatorio, pero su efecto en la reducción de TSA es menos evidente[111]. En *cirugía de columna vertebral*, mayoritariamente escoliosis, la administración de ATX, en combinación con otras técnicas, reduce de forma dosis dependiente el volumen del sangrado y el volumen de TSA, pero generalmente no afecta al porcentaje de pacientes que reciben TSA[112,113,114].

No recomendamos la administración de ácido epsilón aminocaproico para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional. ***1B***

Los resultados de un meta-análisis no muestran un efecto beneficioso sobre la disminución de TSA en pacientes de cirugía ortopédica (RR: 0,73; IC95% 0,20-1,73)[115].

2. *Cirugía cardiaca*

Recomendamos el tratamiento con ácido tranexámico para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional. ***1A***

En comparación con el placebo, el ATX redujo la tasa transfusional y el riesgo de re-operación por sangrado persistente o recurrente en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con CEC[116]. En cirugía de revascularización miocárdica sin CEC, la administración de ATX redujo el riesgo de recibir TSA[117]. La administración tópica de ATX redujo el sangrado postoperatorio, pero no las necesidades de TSA[118].

Recomendamos el tratamiento con ácido épsilon aminocaproico para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional. ***1B***

En cirugía cardíaca con CEC, la administración de e-ACA redujo los requerimientos de TSA y las re exploraciones por sangrado[116]. Por otra parte, en el estudio BART, e-ACA y ATX mostraron una eficacia similar en la reducción del sangrado y de los requerimientos de TSA[119]. Además, ambos agentes producen estos efectos incluso en pacientes en tratamiento con aspirina[120].

3. *Cirugía hepática*

Recomendamos el tratamiento con ácido tranexámico para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional. ***1B***

En trasplante hepático, la administración de dosis altas de ATX iniciales y de mantenimiento redujo los requerimientos de TSA, mientras que la infusión continua de dosis bajas de ATX redujo la fibrinolisis pero no los requerimientos transfusionales[121]. En un RCT de 214 pacientes sometidos a resección de tumores hepáticos, la administración de ATX redujo el sangrado intraoperatorio y la duración de la cirugía y suprimió la necesidad de TSA[122].

4. *Otras cirugías*

Sugerimos el tratamiento con ácido tranexámico para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional en pacientes sometidos cirugía ginecológica o urológica. ***2A***

En cesárea electiva, 1 RCT con 660 pacientes mostró que la administración de ATX reduce el volumen de sangrado, el porcentaje de mujeres con un sangrado >1.000 mL y la necesidad de administrar agentes uterotónicos[123]. En prostatectomía radical retropúbica, un RCT que incluyó 200 pacientes, mostró que la administración de ATX redujo el sangrado intraoperatorio y el porcentaje de pacientes con TSA[124].

5. *Pacientes politraumatizados con hemorragia significativa*

Recomendamos el tratamiento con ácido tranexámico para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional. ***1B***

El resultado del estudio CRASH-2, un RCT de más de 20.000 pacientes realizado en 274 hospitales de 40

países, mostró que la administración de ATX en las primeras 8 horas siguientes al traumatismo, redujo la mortalidad por todas las causas (14.5% vs 16%), incluyendo la mortalidad por sangrado (4,9% vs 5,7%)[125]. Más recientemente, un estudio retrospectivo de 896 heridos en combates, mostró una asociación entre la administración de ATX, y menores incidencias de coagulopatía y de mortalidad, especialmente entre los pacientes que necesitaron transfusión masiva[126].

6. *Hemorragia gastrointestinal.*

Sugerimos la administración de ATX para disminuir las pérdidas de sangre y mejorar el resultado clínico. ***2A***

En metaanálisis que incluyó pacientes con ulcus y erosiones de mucosas tratados con ATX intravenoso, se observó una reducción del sangrado recurrente, de la necesidad de cirugía y de la mortalidad. A pesar de estos excelentes resultados, se usa poco debido a la eficacia de otros fármacos y los tratamientos endoscópicos[127].

7. *Dosis*

Acorde con los estudios analizados, las dosis más frecuentemente utilizadas fueron:

- PTR y PTC: una dosis inicial de 10-15 mg/kg peroperatoriamente, seguida o no de la infusión de 1 mg/kg/h durante 4-6 h o de la repetición de la dosis inicial en el postoperatorio.
- Columna: una dosis inicial de 20-100 mg/kg, seguida de la infusión de 10 mg/kg/h durante 4-6 h.
- Cirugía cardíaca con CEC y trasplante hepático: dosis inicial de 30 mg/kg seguida de la infusión de 16 mg/kg/h hasta el final de la cirugía (más 2 mg/kg en el circuito de CEC)
- Cirugía cardíaca sin CEC: dosis inicial de 1 g, seguida de la infusión de 200-400 mg/h hasta el final de la cirugía.
- Uso tópico en cirugía cardíaca y ortopédica de 1-3 g.
- Trasplante hepático: dosis inicial de 30 mg/kg seguida de la infusión de 16 mg/kg/h hasta el final de la cirugía.
- Cesárea: 1g preoperatorio.
- Prostatectomía: dosis inicial de 500 mg/20 min seguida de la infusión de 250 mg/h hasta el final de la cirugía.
- Politraumatismos: 1 g en 10 min en las primeras 8 horas del traumatismo, seguido de la infusión de 1g en 8 horas.
- Hemorragia gastrointestinal: 3-6 g/día i.v. durante 3 días.

Por su parte, el e-ACA sólo parece eficaz en cirugía cardiaca. En el estudio BART se utilizó una dosis inicial de 10 g seguida de la infusión de 2 g/h hasta el final de la cirugía (no se añadió medicación al circuito de CEC)[119].

8. *Seguridad*

En lo que se refiere a la seguridad, a pesar de que se ha atribuido a estos agentes riesgo trombogénico, basándose en aportaciones individuales a la literatura médica, los estudios anteriormente analizados no han demostrado que el uso de antifibrinolíticos aumente el riesgo de episodios trombóticos, incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa o embolia pulmonar, ni de mortalidad. Se ha descrito un incremento de la frecuencia de convulsiones postoperatorias en pacientes de cirugía cardíaca que recibieron dosis altas de ATX, especialmente en aquellos con antecedentes de disfunción renal[128,129].

9. *Resumen*

Los agentes antifibrinolíticos sintéticos (ATX y -ACA) se utilizan en un amplio abanico de condiciones hemorrágicas o de riesgo hemorrágico. Han mostrado eficacia en la reducción de las pérdidas sanguíneas, de las necesidades transfusionales y del número de reintervenciones por sangrado en cirugía y politraumatismos. Con la excepción de la cirugía cardíaca, la eficacia del ATX parece superior a la del -ACA. Sin embargo, los estudios aleatorizados no han demostrado que el uso de antifibrinolíticos aumente el riesgo de episodios trombóticos, ni de mortalidad. En cirugía ortopédica, se necesitan más estudios de seguridad antes de establecer una recomendación definitiva de estos fármacos, donde su uso está fuera de las indicaciones aprobadas.

Desmopresina

La desmopresina *(DDAVP)* es un análogo sintético de la vasopresina que muestra propiedades hemostáticas derivadas de su capacidad de incrementar la adhesividad plaquetaria (aumenta la expresión del receptor GPIb plaquetario) y de incrementar los niveles plasmáticos de los factores VIII y von Willebrand desde sus lugares de producción en las células endoteliales.

1. *Pacientes sometidos a cirugía electiva*

No recomendamos el tratamiento con desmopresina para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional en pacientes sometidos a cirugía electiva sin enfermedad de von Willebrand. ***1A***

Un meta-análisis realizado sobre 18 estudios con un total de 1295 pacientes ha determinado que la administración de DDAVP no redujo las pérdidas sanguíneas ni la tasa transfusional[130].

2. *Dosis*

El incremento de los niveles plasmáticos de factor von Willebrand se produce unos 60 minutos después de la administración de 0,3 $\mu g\ kg^{-1}$ de DDAVP independiente-

mente de su vía de administración (intravenosa, subcutánea o nasal), pudiéndose mantener su efecto 5-10 h. No obstante, debe recordarse que esté fármaco produce taquifilaxia; o sea, el agotamiento de las reservas del factor von Willebrand endotelial por la reiteración de dosis con pérdida de efectividad a las 24 h.[1]

3. *Seguridad*

No se han observado efectos estadísticamente significativos sobre la mortalidad, el infarto de miocardio, o la tasa de reintervención por sangrado, en los pacientes tratados con DDAVP, en comparación con el grupo control[130].

4. *Resumen*

La DDAVP incrementa la adhesividad plaquetaria y los niveles plasmáticos de los factores VIII y von Willebrand. Se utiliza con éxito en la prevención y control de la hemorragia en pacientes afectos de enfermedad de von Willebrand leve o moderada, pero fuera de este contexto, su eficacia no está demostrada. Por tanto, no se recomienda la administración preoperatorio de DDAVP en pacientes quirúrgicos sin trastornos hemorrágicos congénitos, ya que no disminuye el volumen de sangrado ni las transfusiones de sangre alogénica.

Factor VII activado recombinate (rFVIIa)

El factor VII activado recombinante (rFVIIa) es un preparado con propiedades procoagulantes, que fue desarrollado inicialmente para el tratamiento de la hemorragia en pacientes hemofílicos con inhibidores contra los factores VIII y IX y en pacientes con hemofilia adquirida. En Europa, la autorización se extiende a pacientes con deficiencia selectiva de factor VII y trombastenia de Glanzmann.

1. *Pacientes con hemorragia refractaria a la hemostasia quirúrgica y soporte hemoterápico*

   Sugerimos el uso de rFVIIa para el tratamiento de hemorragia grave refractaria. ***2C***

El rFVIIa se ha empleado en pacientes con hemorragia crítica en el contexto de diferentes procedimientos quirúrgicos y no quirúrgicos, como trauma, cirugía cardiaca y hepática o hemorragia postparto. Sin embargo, no se ha observado efecto beneficioso sobre la mortalidad y sólo un efecto variable sobre la morbilidad y requerimientos transfusionales[99,131,132,133]. Si bien se han publicados diversas revisiones y metaanálisis indicando, en algunos casos, reducción de la necesidad de transfusión, no existe una clara indicación para su uso. Un estudio en pacientes con trauma y hemorragia activa fue suspendido al observarse tasas similares de mortalidad entre grupos tratados y placebo (12% vs 11%)[134]. De forma similar no se observó efecto beneficioso en pacientes con hemorragia intracraneal o secundaria a varices esofágicas[135,136].

Una revisión sistemática en la que se evaluó el rFVII en 5 indicaciones, hemorragia intracraneal, cirugía cardiaca, trauma, trasplante hepático y prostatectomía concluyó que no hay evidencia de reducción de la mortalidad con el rFVIIa y que, en algunas de las indicaciones, aumenta el riesgo de tromboembolismo[137].

2. *Dosis*

Si bien las dosis de rFVII varían entre los diferentes estudios (9-100 μg/kg), cuando se administra a pacientes con hemorragia crítica refractaria que requieren transfusión masiva, una dosis de 90 μg/kg parece razonable.

3. *Seguridad*

Se han reportado efectos secundarios importantes, sobre todo complicaciones tromboembólicas con el empleo de rFVIIa[138,139]. En un metaanálisis reciente de 35 estudios aleatorizados en más de 4000 sujetos la incidencia de eventos trombóticos arteriales fue 5,5% y eventos coronarios 2,9%, significativamente superiores al placebo. Esta diferencia fue más acentuada en pacientes mayores de 65 años (9% vs 4,1%, P=0,02)[139].

4. *Resumen*

No hay evidencia científica de calidad suficiente que apoye el uso indiscriminado de rFVIIa en el sangrado grave para prevenir la hemorragia ni reducir los requerimientos tranfusionales. El diseño de varios de estos estudios es complejo y las series son demasiado pequeñas para constatar un claro beneficio. Excepcionalmente, puede plantearse en pacientes con riesgo vital extremo que persiste tras las medidas convencionales para el control de la hemorragia. Considerando la falta de evidencia y que los riesgos pueden exceder los beneficios, debería reservarse la administración de rFVIIa como terapia en hemorragias intratables de etiología médica o quirúrgica. Por consiguiente, la administración de este producto debe realizarse de manera individualizada atendiendo al cuadro clínico, las características del paciente y el criterio médico valorando en cada caso la relación riesgo/beneficio.

ATSA farmacológicas para incrementar la eritropoyesis

Hierro

Es bien conocido que el nivel preoperatorio de hemoglobina (Hb) es el principal factor independiente de riesgo de recibir TSA. La eritropoyesis precisa de una médula ósea sana con un aporte adecuado de diferentes nutrientes (hierro y vitaminas C, B1, B6, B12 y fólico),

hormonas (eritropoyetina, tiroideas y esteroideas). Ante la falta de información sobre otros hematínicos, solo se analiza el posible beneficio de la administración de hierro (Fe) oral e intravenoso (iV) para evitar o reducir la tasa transfusional. No se recomienda la vía intramuscular.

Hierro oral (Fe oral)

1. *Cirugía Cáncer de Colon u Ortopédica. Tratamiento preoperatorio*

Sugerimos el tratamiento con Fe oral para mejorar el nivel prequirúrgico de hemoglobina y reducir la tasa transfusional. ***2B***

Cirugía de cáncer de colon. En pacientes anémicos, la administración de sales ferrosas, entre 14 y 30 días antes de la cirugía, mejora el nivel de hemoglobina y disminuye la tasa transfusional[140,141].

Cirugía Ortopédica. En pacientes programados para PTR o PTC, la administración de Fe, junto con la aplicación de un protocolo transfusional restrictivo, mejoró la Hb, redujo la tasa transfusional y, en algunos casos, la estancia hospitalaria[42,143].

2. *Pacientes quirúrgicos. Tratamiento postoperatorio*

No recomendamos el tratamiento con Fe oral para mejorar el nivel postoperatorio de hemoglobina y disminuir la tasa transfusional. ***1B***

Cirugía (mix). Los resultados de diversos RCTs en pacientes sometidos a PTR, PTC, fractura de cadera y revascularización miocárdica mostraron que la administración de Fe oral no acelera la corrección de la anemia ni reduce la tasa de transfusión, pero incrementa los efectos adversos[144-146].

Pacientes críticos (quirúrgicos y quemados). La administración de Fe oral disminuye la tasa transfusional, aunque solo cuando se incluyen pacientes con transfusiones previas[147].

Hierro intravenoso (Fe IV)

3. *Pacientes quirúrgicos. Tratamiento preoperatorio*

Sugerimos el tratamiento con Fe IV en pacientes anémicos, para mejorar los niveles de hemoglobina y reducir la tasa transfusional. ***2B***

Cirugía (mix). En pacientes anémicos programados para cirugía ortopédica, ginecológica o digestiva la administración de Fe IV sacarosa o carboximaltosa corrigió la anemia y redujo la tasa de TSA[148]. En un estudio sobre 437 pacientes con cáncer colorrectal, el tratamiento multidisciplinar y temprano de los pacientes anémicos (74% con Fe iV) permitió optiminzar la hemoglobina preoperatoria y reducir la TSA[149]. Sin embargo, en un RCT en cáncer de colon, la administración de Fe VV sacarosa no aumentó el nivel de Hb aunque sí hubo una tendencia a una menor tasa transfusional[150].

4. *Pacientes quirúrgicos. Tratamiento perioperatorio*

Sugerimos el tratamiento con Fe IV en pacientes con alta probabilidad de desarrollar anemia perioperatoria grave para reducir la tasa transfusional. ***2B***

Cirugía ortopédica. En pacientes con fractura de cadera, la administración preoperatoria de Fe iV y la aplicación de terapia transfusional restrictiva mejora la tasa transfusional y la morbilidad postoperatoria, especialmente en pacientes no anémicos o con fractura subcapital[151-153]. En pacientes anémicos con fractura de cadera, la administración conjunta de Fe IV y rHuEPO (una dosis de 40.000 UI) parece más eficaz en disminuir la tasa transfusional, que la de Fe IV solo[154,155]. Del mismo modo, la administración de Fe IV (más 40.000 UI de rHuEPO si Hb <13 g/dl) redujo significativamente la tasa transfusional en pacientes sometidos a PTR[156].

5. *Pacientes quirúrgicos. Tratamiento postoperatorio*

Sugerimos el tratamiento con Fe IV para mejorar los niveles de hemoglobina y reducir la tasa transfusional. ***2C***

Cirugía Cardiaca. La administración de Fe IV con o sin rHuEPO, no mejoró los niveles de Hb ni redujo la tasa transfusional. Sin embargo, se incrementaron los niveles de ferritina y de reticulocitos[157].

Cirugía Ortopédica. En PTC[158] y cirugía de escoliosis infantil[159], la administración de Fe IV mejoró los niveles de hemoglobina y/o redujo la tasa transfusional.

Cirugía ginecológica tumoral o cesárea. La administración de Fe IV mejoró significativamente los niveles postoperatorio de Hb[160,161].

6. *Anemia postparto moderada o grave*

Recomendamos el tratamiento con Fe IV para la corrección de la anemia y la disminución de la tasa transfusional. ***1B***

La administración de Fe IV sacarosa[162,163] o carboximaltosa[164,165] mejoró la anemia, los niveles de ferritina, la calidad de vida, y la tasa transfusional.

7. *Pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal*

Recomendamos el tratamiento con Fe IV para la corrección de la anemia y la ferropenia, y reducir la tasa transfusional. ***1B***

La administración de Fe IV sacarosa[166,167] o carboximaltosa[168], en comparación con Fe oral, es más eficaz

en la corrección de la anemia y reposición de los depósitos de Fe, produciendo, además, menor tasa de efectos secundarios. El tratamiento con Fe carboximaltosa se ha mostrado superior al tratamiento con Fe sacarosa[169].

8. *Paciente oncológico*

Sugerimos la administración de Fe IV, sin agentes estimulantes de la eritropoyesis, para prevenir el descenso de hemoglobina producido por la quimioterapia/radioterapia y reducir la tasa transfusional. ***2B***

Los datos acumulados de 2 estudios realizados en 134 pacientes afectas de cáncer ginecológico y tratadas con quimioterapia y/o radioterapia asociadas, mostraron que la administración de Fe IV mejoró los niveles de Hb y redujo la tasa transfusional[170,171].

Recomendamos el tratamiento con Fe iV, como coadyuvante del tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis, para la corrección de la anemia inducida por quimioterapia y mejorar la tasa transfusional. ***1A***

Un meta análisis[172] documentó que la administración de Fe IV más agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEEs) corrige la anemia y mejora la tasa transfusional, sin aumentar los efectos adversos. Además, puede ser coste-efectivo, porque permite disminuir las dosis de AEEs[173].

9. *Dosis*

Fe oral. Existe una enorme variabilidad en el contenido de Fe elemental entre las distintas formulaciones de Fe oral. Para el tratamiento de la anemia preoperatoria recomendamos una dosis de 100 mg de hierro elemental/día durante 2-6 semanas, en función del tiempo disponible hasta la cirugía. En pacientes críticos el único RCT publicado utilizó sulfato ferroso 325 mg/día[147].

Fe IV. Se debe administrar la cantidad de Fe necesaria para cubrir la deficiencia total de Fe (DTH), utilizando la fórmula de Ganzoni (DTH = [Hb objetivo - Hb actual] × peso × 0,24 + 500), añadiendo 200 mg más por cada 500 ml de sangre perdida. La dosificación dependerá del preparado utilizado:

- Fe sacarosa: 3 mg/kg/sesión, máximo 200 mg/sesión, máximo 600 mg/semana.
- Carboximaltosa de Fe: 20 mg/kg/sesión, máximo 1.000 mg/sesión, máximo 1.000 mg/semana.
- Fe dextrano de bajo peso molecular: hasta 20 mg/kg/sesión.

10. *Seguridad*

No se han descrito efectos adversos graves, aunque el número de pacientes quirúrgicos incluidos en los ensayos es insuficiente para extraer conclusiones. La frecuencia de efectos adversos graves con el Fe IV no dextrano, es extremadamente baja[174] y significativamente inferior a los efectos adversos de la transfusión convencional[175]. Una pequeña proporción de enfermos tratados con Fe dextrano presentan reacciones anafilácticas y en mayor medida, anafilactoides. Respecto a riesgo de infección, en 32.566 pacientes en hemodiálisis, no hubo correlación entre la administración de Fe IV e infección o mortalidad[176]. Por el contrario, el tratamiento con Fe IV en pacientes sometidos a cirugía con bajos niveles prequirúrgicos de ferritina, se asoció a incremento de la tasa de infecciones periquirúrgicas[177,178]. Pendiente de nuevos datos, sería aconsejable evitar la administración de hierro intravenoso en pacientes con infección activa.

11. *Resumen*

La deficiencia de Fe y la ferropenia són frecuentes entre los pacientes médicos, quirúrgicos y críticos. Por ello, la administración de suplementos de Fe contribuye significativamente a la corrección de la anemia y/o la reducción de la tasa transfusional. En principio, siempre que sea posible y se disponga del tiempo necesario, éstos se deberán aportar en forma Fe oral (p.e., sulfato ferroso) por su bajo costo, fácil administración y aceptable tolerancia. Sin embargo, si existe mala absorción, mala tolerancia o es necesario acelerar la respuesta al tratamiento, estaría plenamente justificado el uso de Fe IV, con el que se consiguen una respuesta medular y una repleción de los depósitos de Fe más completas y rápidas. Con la excepción del Fe dextrano de alto peso molecular, la administración de Fe iV presenta un muy buen perfil de seguridad y no incrementa el riesgo de infección, aunque no parece aconsejable en pacientes con infección activa.

Eritropoyetina

La eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO), obtenida por ingeniería genética, fue inicialmente autorizada para tratar la anemia de la insuficiencia renal crónica. Tras su administración por vía subcutánea o intravenosa, mimetiza los efectos de la eritropoyetina endógena estimulando la eritropoyesis, al inhibir la apoptosis de los precursores eritroides y promover su proliferación y maduración a eritrocitos. En la actualidad sus indicaciones se han ampliado para corregir la anemia y evitar la TSA de pacientes con quimioterapia, en neoplasias no mieloides, en programas de donación preoperatoria de sangre autóloga y en cirugía ortopédica programada.

1. *Cirugía ortopédica programada*

Recomendamos la administración pre- o periperatoria de rHuEPO para reducir la tasa transfusional, siempre que la anemia sea moderada (Hb entre 10 y 13 g/dL) y el riesgo de sangrado también moderado. ***1A***

En un meta-análisis sobre tres ensayos aleatorizados sobre 684 pacientes con anemia moderada y candidatos a cirugía protésica, la administración preoperatoria de rHuEPO redujo significativamente el riesgo de recibir TSA[179]. Posteriormente, dos RCT (896 pacientes)[180,181] y un estudio de casos y controles (770 pacientes)[182] han documentado una reducción similar del riesgo de recibir TSA.

2. *Otras cirugías*

Sugerimos la administración de rHuEPO para reducir la tasa transfusional. en pacientes anémicos sometidos a cirugía mayor. ***2A***

Cirugía cardiaca. En un meta-análisis de RCT sobre el uso de eritropoyetina en pacientes anémicos candidatos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea la administración de rHuEPO redujo la tasa transfusional[183]. Más recientemente, 3 RCTs han demostrado la utilidad de la administración de una dosis única de rHuEPO en el preoperatorio inmediato para reducir los requerimientos transfusionales en intervenciones con o sin circulacíon extracorpórea[184,185,186]. Sin embargo, no hay evidencia de que la rHuEPO acelere la recuperación de anemia postoperatoria en estos pacientes[157].

Cáncer gastrointestinal. Varios RCTs principalmente en pacientes con cáncer colorrectal han mostrado un aumento de los niveles de hemoglobina y una disminución de la TSA, aunque las dosis de rHuEPO y la duración del tratamiento variaban de unos estudios a otros. No obstante, pudo comprobarse que la eficacia de rHuEPO se incrementó con el tratamiento adyuvante con Fe iV[187,188,189].

3. *Pacientes críticos*

No recomendamos el uso de rHuEPO para tratar la anemia y reducir la tasa transfusional en que pacientes que no tengan una indicación previa, con la posible excepción de los pacientes con traumatismos, especialmente con traumatismo craneoencefálico grave. ***1A***

Se ha documentado que cuando existe un criterio restrictivo de transfusión, la administración de rHuEPO solo disminuye discretamente los requerimientos transfusionales, sin disminuir la mortalidad[190]. Además, sólo se observó un incremento neto de Hb en un estudio en el que se administró terapia coadyuvante con Fe iV[191]. No obstante, los pacientes críticos más jóvenes (< 55 a), con menores índices de gravedad inicial, diagnóstico de politraumatismo y tratados con eritropoyetina, presentaron mejores índices de supervivencia[192]. Algo similar ocurre en el caso de pacientes anémicos con traumatismo cráneo-encefálico grave[193].

4. *Dosis*

Cirugía ortopédica. Se han aprobado dos protocolos distintos de administración de rHuEPO en cirugía ortopédica: 4 dosis de 600 UI/kg/semana s.c. comenzando tres semanas antes, o 15 dosis de 300 UI/kg/día empezando 10 días antes de la intervención y continuando 4 días después de la misma. Protocolos similares se han utilizado en cirugía cardíaca y oncológica. Aunque la eficacia de estos dos protocolos ha sido plenamente contrastada, se desconoce cuál es la dosis mínima eficaz de rHuEPO para reducir las TSA en estos pacientes y otros autores han observado resultados similares con dosis más bajas[194,195,156,196,183,184,185], especialmente con terapia coadyuvante con Fe IV.

5. *Seguridad*

Diversas agencias gubernamentales (FDA, EMEA y AEMPS) han emitado alertas sobre la asociación entre el uso de rHuEPO y el incremento del riesgo de fenómenos tromboembólicos y de la mortalidad, en pacientes con tratamientos a largo plazo por anemia debida a insuficiencia renal crónica o quimioterapia por cáncer, así como en pacientes de cirugía ortopédica sin profilaxis trombo-embólica[197]. Sin embargo, los RCTs analizados sobre la seguridad de la administración de rHuEPO en pacientes quirúrgicos y críticos, han documentado que no hay diferencias significativas con respecto a la tasa de trombosis venosa profunda y a otros eventos trombóticos de relevancia clínica, entre el grupo control y el grupo tratamiento con rHuEPO, siempre que los pacientes recibieran profilaxis antitrombótica farmacológica. No obstante, hay que recordar que, salvo en los pacientes de cirugía ortopédica programada y los incluidos en un programa de donación autóloga, el uso de la rHuEPO es una indicación «off-label». Por tanto los datos disponibles sugieren que sería necesario ajustar la dosis de rHuEPO, administrando además Fe preferentemente por vía intravenosa, así como prestar especial atención a la profilaxis anti-trombótica y quizás antiagregante plaquetaria[191,198,199].

6. *Resumen*

La rHuEPO está indicada para corregir la anemia y evitar la TSA de pacientes cirugía ortopédica programada y para facilitar el cumplimiento de los programas de donación preoperatoria de sangre autóloga cuando se soliciten ≥3 unidades. La máxima eficacia del tratamiento con rHuEPO para reducir la TSA se consigue en los pacientes con niveles de Hb entre 10 y 13 g/dl, en los que además éste no parece inducir un aumento en la incidencia de complicaciones trombóticas. No obstante, debe tenerse en cuenta la baja incidencia de estos efectos adversos, y que la mayoría de estudios con rHuEPO se han realizado en pacientes sin patología cardiovascular. Por ello, sería recomendable ajustar la dosis de rHuEPO individualmente, asegurando el suministro de Fe a la médula ósea y proporcionando una profilaxis anti-trombótica adecuada. La rHuEPO también podría utilizarse en el tratamiento

de la anemia de pacientes quirúrgicos no ortopédicos, aunque se trataría de uso «off-label», pero no se recomienda su uso en pacientes críticos que no tengan una indicación previa para este fármaco, con la posible excepción de los pacientes con traumatismos, especialmente traumatismo craneoencefálico grave.

ATSA para incrementar el transporte de oxígeno

Cristaloides y Coloides

La corrección de la hipovolemia, mediante la administración endovenosa de cristaloides y/o coloides, es prioritaria y constituye la primera ATSA a considerar ante cualquier tipo de anemia aguda o subaguda de origen hemorrágico, ya que la tolerancia del organismo a la hipovolemia es mucho menor que a la anemia. Los *cristaloides* más empleados son la solución salina isotónica al 0,9%, la solución de Ringer y otras soluciones «balanceadas» como la de Hartmann (Ringer lactato). Habitualmente sólo el 25% del volumen administrado permanece en el espacio intravascular. Son baratas, no alteran la hemostasia ni la función renal y hay una gran experiencia en su empleo, sobre todo con la salina isotónica al 0,9%. Las soluciones *cristaloides hipertónicas* (ClNa 1,8-7,2%) pueden mejorar la hipovolemia y tendrían las teóricas ventajas de una corrección más rápida de la hipovolemia y mejoría en la corrección del edema cerebral. Sin embargo, no existen pruebas concluyentes de su eficacia y pueden dar lugar a hipernatremia. Los *coloides* disponibles son los hidroxi etil almidones (HEA), las gelatinas y la albúmina humana. La infusión de albúmina al 5% produce una expansión plasmática igual al 75% del volumen infundido. Las gelatinas, dado su bajo peso molecular, tiene una vida media intravascular corta (2-3 horas) y su capacidad expansora es limitada (70-80%). Los HEA al 6% tienen una vida intravascular media más larga (6-8 horas) y mayor capacidad expansora (80-120%). Los HEA son en la actualidad los coloides más usados para la expansión de volumen[200].

1. *Pacientes con pérdidas leves o moderadas de sangre*

Recomendamos el tratamiento inicial con fluidos (cristaloides y/o coloides) para disminuir la tasa transfusional. ***1C***

Los pacientes con hemorragia leve o moderada (menos del 30% de la volemia o menos de 1.300 cc), sin datos de sangrado adicional, pueden ser manejados con cristaloides[201,202]. La adecuada reposición del volumen circulante, y por tanto del gasto cardiaco, permite el mantenimiento del aporte de oxígeno a los tejidos. Los coloides podrían reservarse para los pacientes con inestabilidad hemodinámica a pesar de la infusión de cristaloides[203,204].

2. *Pacientes con pérdidas graves de sangre*

Recomendamos el tratamiento inicial con fluidos (cristaloides y/o coloides) para disminuir la tasa transfusional. ***1C***

Los pacientes con hemorragia grave (pérdida del 30-40% de la volemia) pueden ser manejados inicialmente con cristaloide[201,202]. Se ha recomendado la infusión de bajos volúmenes de Ringer Lactato, conteniendo solo el isómero L del lactato, con el objetivo de mantener una presión arterial sistólica de 80-90 mm Hg (hipotensión *controlada* o *permisiva*)[205]. No obstante, parece justificado añadir coloides y/o fármacos vasoactivos, tras la reanimación inicial con cantidades moderadas de cristaloides. Una vez restablecida la volemia, se valorará la necesidad de TSA según pruebas complementarias y pérdidas estimadas. Un metaanálisis que comparó varios almidones, concluyó que la administración de HEA 130/04, puede reducir significativamente las necesidades transfusionales en cirugía mayor[206].

3. *Pacientes con sangrado crítico*

Sugerimos el tratamiento inicial con fluidos (cristaloides y/o coloides), seguido de la transfusión de hemocomponentes y derivados plásmaticos, para disminuir la tasa transfusional. ***2B***

Para los pacientes con hemorragia crítica (más del 40% de la volemia), que no responden a la infusión inicial de 2 litros de fluidos, presentan sangrado grave con deterioro hemodinámico, o una pérdida de sangre de 150 ml por minuto, se recomienda la transfusión inmediata de hemoderivados[207]. El pronóstico de estos pacientes empeora sensiblemente cuando presentan la *triada letal* de coagulopatía, acidosis e hipotermia. Clásicamente, se pensaba que la coagulopatía era de origen tardío y debida a la pérdida de factores de coagulación por la hemorragia, junto con la dilución de los ya existentes por la infusión de fluidos. Ello justificaba la transfusión de hemoderivados con bajos ratios de transfusión, concentrado de hematíes: plasma de 6:1 y de hematíes: plaquetas de 10:1.

Estudios recientes han documentado que la coagulopatía puede ser muy precoz, y hasta un tercio de los pacientes presentan coagulopatía en el momento de la admisión, antes de la infusión de fluidos[64]. La presencia de coagulopatía se asocia a mal pronóstico[64]. Se ha sugerido que la administración precoz de hemoderivados en ratio 1:1:1 (cantidades equiparables de concentrados de hematíes, plasma y plaquetas, el así llamado *protocolo de transfusión masiva,* PTM), en lugar de grandes cantidades de fluidos, aumenta la supervivencia[64,83]. Sin embargo, debe recordarse que: 1) esta práctica se basa en análisis retrospectivos, sujeta a una serie de limitaciones y sesgos. Así, algunos estudios de tipo observacional, han demostrado una asociación entre la administración inicial del

PTM y buen resultado clínico, incluyendo disminución de la tasa transfusional y aumento de la supervivencia[64,83,208], aunque otros no[84,209,210]; 2) el diseño del PTM en el traumatismo sangrante se realizó con datos provenientes del contexto militar, que es a menudo muy distinto del civil; y 3) no se ha demostrado de forma concluyente que el PTM disminuya la morbilidad o mejore la supervivencia en el paciente civil con traumatismo hemorrágico[84,209,211,212]. En una reciente revisión sistemática sobre este tema, los autores concluyen que faltan pruebas suficientes para indicar el uso de la ratio fija 1:1:1[211]. The European Massive Transfusión Guidelines[99] y recientes revisiones de guías de práctica clínica[84,209,211,212] no aportan recomendaciones específicas relativas al ratio 1:1:1.

Hasta que se publiquen nuevos estudios controlados, debería tenerse en cuenta que el enfoque tradicional, basado en la reposición de volumen, el control de hemostasia y la transfusión de los hemocomponentes adecuados, puede ser válido para la inmensa mayoría de los pacientes sangrantes.

4. *Dosis*

Se recomiendan dosis iniciales de 3 mL de cristaloides por mL de sangre perdida con una velocidad de infusión de 60-80 mL/kg/hora de cristaloides (preferiblemente Ringer lactato), mientras se controla la fuente de la hemorragia. El objetivo debe ser mantener una PAS de 90 mmHg (hipotensión permisiva)[205]. Pacientes con traumatismo cráneoencefálico pueden precisar de la infusión de mayores cantidades de fluidos para mantener PAS.

Las soluciones de salino hipertónicas tiene el riesgo potencial de hipernatremia, por lo que solo se puede administrar una dosis única. Para la solución de ClNa al 7,2% con o sin HEA, la dosis es de 4 ml/kg. Su uso no está extendido.

Para los coloides la dosis de 1 mL por mL de sangre perdida. La dosis máxima de HEA es de 20 mL/kg/día para HEA 200/0,5 y de 50 mL/kg/día para HEA 130/0,4. Para las gelatinas no existe en principio dosis máxima, dado que no se acumulan en el organismo, pero se recomienda no sobrepasar los 20 mL/kg/día[201,205].

5. *Seguridad*

La infusión de grandes cantidades de cristaloides (básicamente salino isotónico) se asocia a un aumento de la incidencia de náuseas, vómitos, edemas generalizados, disfunción pulmonar y acidosis metabólica hiperclorémica[205]. El Ringer lactato, en condiciones normales, se metaboliza rápidamente a bicarbonato, pero algunas observaciones clínicas y modelos animales han mostrado que no siempre se metaboliza correctamente, probablemente por una mala perfusión hepática en el shock, y podría dar lugar a acidosis metabólica.En condiciones ideales, el 25% del volumen de cristaloides infundido permanece en el compartimento vascular, mientras que el resto se distribuye por todo el compartimento extravascular. Un aumento de la permeabilidad capilar puede hacer que el volumen retenido en el compartimento vascular sea menor y aumente el edema intersticial.

Los efectos adversos de los coloides incluyen reacciones anafilactoides, prurito, coagulopatía y reacciones hemorrágicas, con incidencias diferentes según el tipo de coloide. Mientras las gelatinas producen más reacciones anafilactoides, los almidones pueden asociarse a prurito y coagulopatía. Los almidones de alto peso molecular pueden alterar la función renal en casos de enfermedad renal preexistente, sobre todo en pacientes sépticos. Aunque en general pueden inducir alteraciones en las pruebas de hemostasia, y disminuir la fortaleza del coágulo, es infrecuente que los de bajo peso molecular produzcan alteraciones con significación clínica que se traduzcan en complicaciones hemorrágicas. El almidón puede causar un descenso, dependiente de la dosis, de la actividad del factor VIII, disfunción plaquetaria discreta y prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). Aunque estos cambios parecen ser de etiología dilucional, se han descrito incrementos en el sangrado, sobre todo en pacientes con cirugía cardíaca. El pentalmidón tendría menores efectos (efectos del peso molecular y grado de sustitución). Una reciente revisión de la Biblioteca Cochrane Plus, concluyó que en los 63 RCTs analizados no hay datos que demuestren que la reanimación con coloides, en lugar de cristaloides reduzca el riesgo de muerte en pacientes con traumatismos, quemaduras o después de una cirugía[213]. Los pacientes sépticos reanimados con coloides, en lugar de cristaloides, tuvieron tasas más elevadas de mortalidad y fracaso renal[215].

6. *Resumen*

Las soluciones cristaloides son baratas, no alteran la hemostasia, no lesionan el riñón y hay gran experiencia en su empleo, aunque sólo el 25% del volumen administrado permanece en el espacio intravascular. Las evidencias disponibles indican que los cristaloides son las soluciones de elección en el tratamiento inicial de la anemia aguda en la mayoría de los pacientes con hemorragia moderada a grave, siendo la solución salina isotónica la más empleada. En la hemorragia grave, se ha recomendado también la infusión de bajos volúmenes de Ringer Lactato (60-80 mL/kg/hora), conteniendo solo el isómero L del lactato, con el objetivo de mantener una presión arterial sistólica de 80-90 mm Hg (hipotensión *controlada* ó *permisiva*) (7). No hay evidencia de que las soluciones coloides sean superiores a los cristaloides como ATSA. Se utilizan en casos de hemorragias graves e inestabilidad hemodinámica, asociadas a los cristaloides. Los almidones son los coloides más utilizados como ATSA, seguido de las gelatinas, mientras que no se recomienda el uso de albúmina como expansor del plasma.

Perfluorocarbonados y Hemoglobinas modificadas

Los *perfluorocarbonados* (PFC) son compuestos hidrocarbonados lineales, cíclicos o policíclicos en los que los átomos de hidrógeno han sido sustituidos por átomos de fluorina. Se caracterizan por tener una alta capacidad de disolución de gases (O_2, CO_2, N y NO). Son biológicamente inertes y su capacidad para fijar y liberar oxígeno se basa en la solubilidad. La cantidad de oxígeno disuelto está directamente relacionada con la fracción de oxígeno inspirada por el paciente. Las *hemoglobinas modificadas* (HBOC) son compuestos con capacidad transportadora de oxígeno, basados en la hemoglobina (humana, animal o recombinante) y libres de elementos celulares.

1. *Pacientes sangrantes y/o con necesidad de TSA. Uso de PFC*

No es posible hacer ninguna recomendación relacionada con el uso de PrFC como alternativa a la transfusión de concentrado de hematíes. ***0***

Se han publicado muy pocos estudios, la mayoría de los cuales muestran un incremento de efectos adversos asociados al uso de PFC[215,216,217]. Actualmente no existe ningún PrFC aprobado en la Unión Europea para su uso como sustituto de la transfusión de sangre. En Rusia, Ucrania y México está autorizado el uso de Perftoran®. En un ensayo clínico realizado en México con Perftoran®, que incluyó 30 pacientes de cirugía cardiaca, no se encontraron diferencias significativas en ahorro de transfusión alogénica asociado a su uso[218].

2. *Pacientes sangrantes y/o con necesidad de TSA. Uso de HBOC*

No es posible hacer ninguna recomendación relacionada con el uso de HBOC como alternativa a la transfusión de concentrado de hematíes. ***0***

En un ensayo clínico en cirugía ortopédica, en el que se incluyeron 688 pacientes, se observó un descenso de las transfusiones alogénicas y un incremento de los efectos adversos en el grupo que recibió Hemopure[219]. Del mismo modo, aunque hay casos publicados en los que la administración de PolyHeme® ha podido contribuir a la supervivencia de pacientes en circunstancias extremas[220], un reciente ensayo clínico ha demostrado que su administración no aporta ninguna ventaja en cuanto a supervivencia ni en ahorro de trasfusiones, presentando incluso una mayor tasa de efectos adversos[221]. Un ensayo clínico, diseñado como estudio de seguridad con Hemospan®, no ha detectado efectos adversos importantes[222], sin embargo, en la actualidad no hay ningún producto aprobado en la Unión Europea para su uso como sustituto de la transfusión de sangre.

3. *Dosis*

No es posible hacer recomendaciones referentes a las dosis.

4. *Seguridad*

Inicialmente la administración de HBOC se acompañaba de vida media intravascular muy corta y efectos adversos importantes, entre los que destacaban dolor abdominal, hipertensión y nefrotoxicidad. Actualmente, los productos disponibles, mediante técnicas de estabilización de las moléculas, presentan vida media intravascular más larga y aunque han reducido considerablemente la incidencia de efectos adversos, persisten notificaciones de hipertensión y fallo renal agudo asociado a su uso[10,223]. En general, la toxicidad relacionada con los PrFC incluye trombocitopenia, activación del complemento y liberación de citocinas, bloqueo del sistema reticulo-endotelial, síntomas gripales y efectos a nivel del SNC.

5. *Resumen*

De acuerdo con la evidencia científica disponible, el papel actual de las Hemoglobinas sintéticas y de los Coloides transportadores de oxígeno es mínimo, limitándose, en la práctica, a situaciones puntuales, y a suplir a las transfusiones de hematíes en casos de falta de disponibilidad de componentes sanguíneos humanos. Aunque el papel actual de los sustitutos artificiales de los hematíes es poco relevante, es probable que en un futuro no muy lejano las líneas de investigación abiertas den sus frutos y se consiga un producto capaz de incrementar la oxigenación tisular con un buen perfil de seguridad.

Pertenencia a sociedades científicas y conflicto de intereses (solo coordinadores [1,2,3])

Los autores han declarado recibir honorarios y/o ayuda de cualquier tipo, durante los cinco últimos años: Santiago R. Leal-Noval (SEMICYUC) Octopharma, Baxter, Vifor-Uriach; Manuel Múñoz (SETS) Vifor Pharma, PharmaCosmos, Wellspect HealthCare y Roche; Asuero Maria S (SEDAR) no conflicto; Enric Contreras (SEHH) no conflicto; José A. García-Erce (SETS) Amgen, Vifor-Uriach, Jansen, Novartis, Astra-Tech de Aztra Zeneca, Roche; Victoria Moral (SEDAR) no conflicto; Juan V. Llau (SEDAR) Baxter, CSL-Behring, Janssen, Fresenius-Kabi, Octapharma; José A. Páramo (SETH) no conflicto; Manuel Quintana (SEMICYUC) no conflicto.

Este manuscrito se publica simultáneamente en las revistas: Medicina Intensiva, Revista Española de Anestesiología y Reanimación, Farmacia Hospitalaria y Blood Transfusion.

Agradecimientos

Los autores agradecen a las Sociedades científicas y a sus presidentes, Dr. Fernando Gilsanz (SEDAR), Dr. José

L. Póveda (SEFH), Dra. Carmen Burgaleta (SEHH), Dr. José Cunyat (SEMICYUC), Dr. Pascual Marco (SETH) y Dr. Ramón Plá (SETS) el aval concedido al documento y la lectura crítica del mismo.

Addendum

M. Basora[4], F. J. Bautista-Paloma[4], E. Bisbe[4], J. L. Bóveda[4], A. Castillo-Muñoz[4], M. J. Colomina[4], C. Fernández[4], E. Fernández-Mondéjar[4], C. Ferrándiz[4], A. García de Lorenzo[4], C. Gomar[4], A. Gómez-Luque[4], M. Izuel[4], V. Jiménez-Yuste[4], E. López-Briz[4], M. L. López-Fernández[4], J. A. Martín-Conde[4], B. Montoro-Ronsano[4], C. Paniagua[4], J. A. Romero-Garrido[4], J. C. Ruiz[4], R. Salinas-Argente[4], C. Sánchez[4], P. Torrabadella[4], V. Arellano[5], A. Candela[5], J. A. Fernández[5], E. Fernández-Hinojosa[5], A. Puppo[5]

[4]Miembro del panel de expertos (en orden alfabético), [5]otros colaboradores.

Bibliografía

1. Leal-Noval Sr, Alberca I, Asuero MS, Bóveda JL, Carpio N, Contreras E, et al. Documento Sevilla de consenso sobre alternativas a la transfusion de sangre alogénica. Med Clín (Barc.). 2006;127 (supl 1):3-20.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. BMJ. 2008; 336:1049-51.
3. Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, Schünemann H, Levy MM, Kunz R, et al. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. BMJ. 2008;337:a744.
4. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians task force. Chest. 2006;129:174-81.
5. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical CareTrials Group. A multi- center, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. N Engl J Med. 1999;340:409-17.
6. Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, Hume HA, Tucci M, Ducruet T, et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. N Engl J Med. 2007;356:1609-19.
7. Grover M, Talwalkar S, Casbard A, Boralessa H, Contreras M, Boralessa H, et al. Silent myocardial ischaemia and haemoglobin concentration: a randomized controlled trial of transfusion strategy in lower limb arthroplasty. Vox Sang. 2006;90:105-12
8. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, et al. Red blood cell transfusion: A clinical practical guideline from the AABB. Ann Intern Med. 2012;157:49-58.
9. Gerbert DR. Transfusion of packed red blood cells in patients with ischemic heart disease. Crit Care Med. 2008;36:1068-74.
10. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. New Engl J Med. 2001;345:1230-6.
11. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Burton PB, Murphy SA, Gibson CM, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. Circulation. 2005;111: 2042-9.
12. Möhnle P, Snyder-Ramos SA, Miao Y, Kulier A, Böttiger BW, Levin J, et al. Multicenter Study of Perioperative Ischemia [McSPI] Research Group. Intensive Care Med. 2011;37:97-109.
13. Haijar LA, Vincent JL, Galas FRBG, Nakamura RE, Silva CMP, Santos MH, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery. The TRACS randomized controlled trial. JAMA. 2010;304:1559-67.
14. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, Sanders DW, Chaitman BR, Rhoads GG, et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. N Engl J Med. 2011;365:2453-62.
15. Leal-Noval SR, Jiménez-Sánchez M. La transfusión de hematíes incrementa la oxigenación tisular y mejora el resultado clinic (con) Med Intensiva. 2010;34:471-5.
16. Kramer AH, Zygun DA. Anemia and red blood cell transfusion in neurocritical care. Crit Care. 2009;13:R89.
17. Leal-Noval SR, Muñoz-Gómez M, Murillo-Cabezas F. Optimal hemoglobin concentration in patients with subarachnoid hemorrhage, acute ischemic stroke and traumatic brain injury. Curr Opin Crit Care. 2008;14:156-62.
18. Carless P, Moxey A, O'Connell D, Henry D. Autologous transfusion techniques: a systematic review of their efficacy. Transf Med. 2004;14:123-44.
19. Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO, Rubash HE, Tooms RE, Welch RB. An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 1999;81:2-10.
20. Feagan BG, Wong CJ, Johnston WC, Arellano R, Colterjohn N, Karkouti K, Turner K. Transfusion practices for elective orthopedic surgery. CMAJ. 2002;166:310-4.
21. Rosencher N, Kerkkamp HE, Macheras G, Munuera LM, Menichella G, Barton DM, et al. Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. Transfusion. 2003;43:459-69.
22. Freedman J, Luke K, Escobar M, Vernich L, Chiavetta JA. Experience of a network of transfusion coordinators for blood conservation (Ontario Transfusion Coordinators [ONTraC]). Transfusion. 2008;48:237-50.
23. Keating EM, Callaghan JJ, Ranawat AS, Bhirangi K, Ranawat CS. A randomized, parallel-group, open-label trial of recombinant human erythropoietin vs preoperative autologous donation in primary total joint arthroplasty: effect on postoperative vigor and handgrip strength. J Arthroplasty. 2007;22:325-33.
24. Woolson ST, Wall WW. Autologous blood transfusion after total knee arthroplasty: a randomized, prospective study comparing predonated and postoperative salvage blood. J Arthroplasty. 2003;18:243-9.
25. Ridgeway S, Tai C, Alton P, Barnardo P, Harrison DJ. Pre-donated autologous blood transfusion in scoliosis surgery. J Bone Joint Surg Br. 2003;85-B:1032-6.
26. Bess RS, Lenke LG, Bridwell KH, Steger-May K, Hensley M. Wasting of preoperatively donated autologous blood in the surgical treatment of adolescent idiopathic scoliosis. Spine (Phila Pa 1976). 2006 15;31:2375-80.
27. Franchini M, Gandini G, Regis D, De Gironcoli M, Cantini M, Aprili G. Recombinant human erythropoietin facilitates autologous blood collections in children undergoing corrective spinal surgery. Transfusion. 2004;44:1122-4.
28. García-Erce JA, Solano VM, Sáez M, Muñoz M. Recombinant human erythropoietin facilitates autologous blood donation in children undergoing corrective spinal surgery. Transfusion. 2005;45:820-1.
29. Goodnough LT, Marcus RE. Erythropoiesis in patients stimulated with erythropoietin: the relevance of storage iron. Vox Sang. 1998;75:128-33.
30. Dietrich W, Thuermel K, Heyde S, Busley R, Berger K. Autologous blood donation in cardiac surgery: reduction of allogeneic blood transfusion and cost-effectiveness. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2005;19:589-96.
31. Muñoz M, Campos A, García-Erce JA. Intravenous iron in colorectal cancer surgery. Semin Hematol. 2006;43 (suppl 6):S36-S38.
32. Waters JH, Lee JS, Klein E, O'Hara J, Zippe C, Potter PS. Preoperative autologous donation versus cell salvage in the avoidance of allogeneic transfusion in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. Anesth Analg. 2004;98:537-42.
33. Ishizawa T, Hasegawa K, Tsuno NH, Tanaka M, Mise Y, Aoki T, et al. Predeposit autologous plasma donation in liver resection for hepa-

tocellular carcinoma: toward allogenic blood-free operations. J Am Coll Surg. 2009;209:206-14.
34. Comité de Acreditación en Transfusión (CAT). Estándares de Acreditación. 3ª Edición. 2006.
35. Real Decreto 1088/2005 de 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión. BOE 225, 2.
36. Segal JB, Blasco-Colmenares E, Norris EJ, Guallar E. Preoperative acute normovolemic hemodilution: a meta-analysis. Transfusion. 2004;44:632-44.
37. Mehr-Aein A, Davoodi S, Madani-Civi M. Effects of tranexamic acid and autotransfusion in coronary artery bypass. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2007;15:49-53.
38. Sociedad Española de Transfusion Sanguínea y Terapia Celular. Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. 4ª Ed. SETS, Barcelona, 2010.
39. Karkouti K, Beatties WS, Wijeysundera DN, Rao V, Chan C, Dattilo KM, et al. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. Thorac Cardiovasc Surg. 2005;129:391-400.
40. Wypij D, Jonas RA, Bellinger DC, Del Nido PJ, Mayer JE Jr, Bacha EA, et al. The effect of hematocrit during hypothermic cardiopulmonary bypass in infant heart surgery: results from the combined Boston hematocrit trials. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008;135:355-60.
41. Bennett J, Haynes S, Torella F, Grainger H, McCollum C. Acute normovolemic hemodilution in moderate blood loss surgery: a randomized controlled trial. Transfusion. 2006;46:1097-103.
42. Thomas D, Wareham K, Cohen D, Hutchings H. Autologous blood transfusion in total knee replacement surgery. Br J Anaesth. 2001;86:669-73.
43. Muñoz M, Ariza D, Florez A, Campos A. Reinfusion drains reduce postoperative transfusion requirements after primary total knee replacement surgery. Transfus Med. 2008;18:269-71.
44. Mirza SB, Campion J, Dixon JH, Panesar SS. Efficacy and economics of postoperative blood salvage in patients undergoing elective total hip replacement. Ann R Coll Surg Engl. 2007;89-B:777-84.
45. Trujillo MM, Carrero A, Muñoz M. The utility of the perioperative autologous transfusion system OrthoPAT in total hip replacement surgery: a prospective study. Arch Orthop Trauma Surg 2008;128:1031-8.
46. Phillips SJ, Chavan R, Porter ML, Kay PR, Hodgkinson JP, Purbach B, et al. Does salvage and tranexamic acid reduce the need for blood transfusion in revision hip surgery? J Bone Joint Surg Br. 2006;88:1141-2.
47. Sebastián C, Romero R, Olalla E, García-Vallejo JJ, Muñoz M. Postoperative blood salvage and reinfusion in spinal surgery: blood quality, effectiveness and impact on patient blood parameters. Eur Spine J. 2000;9:458-65.
48. Gause PR, Siska PA, Westrick ER, Zavatsky J, Irrgang JJ, Kang JD. Efficacy of intraoperative cell saver in decreasing postoperative blood transfusions in instrumented posterior lumbar fusion patients. Spine (Phila Pa 1976). 2008;33(5):571-5.
49. Mirza AH, Aldlyami E, Bhimarasetty C, Thompson AG, Spilsbury J, Marks DS. The role of peri-operative cell salvage in instrumented anterior correction of thoracolumbar scoliosis: a case-controlled study. Acta Orthop Belg. 2009;75:87-93.
50. Rubens FD, Boodhwani M, Mesana T, Wozny D, Wells G, Nathan HJ. Cardiotomy Investigators. The cardiotomy trial: a randomized, double-blind study to assess the effect of processing of shed blood during cardiopulmonary bypass on transfusion and neurocognitive function. Circulation. 2007;116 (11 Suppl):I89-97.
51. Murphy GJ, Allen SM, Unsworth-White J, Lewis CT, Dalrymple-Hay MJ. Safety and efficacy of perioperative cell salvage and autotransfusion after coronary artery bypass grafting: a randomized trial. Ann Thorac Surg. 2004;77:1553-9.
52. Murphy GJ, Rogers CS, Lansdowne WB, Channon I, Alwair H, Cohen A, et al. Safety, efficacy, and cost of intraoperative cell salvage and autotransfusion after off-pump coronary artery bypass surgery: a randomized trial. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005;130:20-8.
53. Tawfick WA, O'Connor M, Hynes N, Sultan S. Implementation of the Continuous AutoTransfusion System (C.A.T.S) in open abdominal aortic aneurysm repair: an observational comparative cohort study. Vasc Endovascular Surg. 2008;42:32-9.
54. Serracino-Inglott F, Awad S, Barclay A, Nasim A. The use of a cell saver during repair of ruptured abdominal aortic aneurysms increases early survival [Letter]. Ann R Coll Surg Engl. 2005;87:475.
55. Donayre C, Adimora U, Song T, Kopchok G, Lippmann M, White R. Impact of an autotransfusion system during endoluminal repair of abdominal aortic aneurysms: does it decrease the use of allogeneic blood? Am Surg. 2005;71:786-90.
56. Nieder AM, Carmack AJ, Sved PD, et al: Intraoperative cell salvage during radical prostatectomy is not associated with greater biochemical recurrence rate. Urology. 2005;65:730-4.
57. Rebarber A, Lonser R, Jackson S, Copel JA, Sipes S. The safety of intraoperative autologous blood collection and autotransfusion during cesarean section. Am J Obstet Gynecol. 1998;179: 715-20.
58. Priuli G, Darate R, Perrin RX, Lankoande J, Drouet N. Multicentre experience with a simple blood salvage technique in patients with ruptured ectopic pregnancy in sub-Sahelian West Africa. Vox Sanguinis. 2009;97:317-23.
59. Bowley DM, Barker P, Boffard KD. Intraoperative blood salvage in penetrating abdominal trauma: a randomised, controlled trial. World J Surg. 2006;30:1074-80.
60. Muñoz M, Slappendel R, Thomas D. Laboratory characteristics and clinical utility of post-operative cell salvage: washed or unwashed blood transfusion? Blood Transfus. 2011;9:248-61.
61. Waters JH, Yazer M, Chen YF, Kloke J. Blood salvage and cancer surgery: a meta-analysis of available studies. Transfusion 2012 doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03555.x. [Epub ahead of print].
62. Johansson PI. Coagulation monitoring of the bleeding traumatized patient. Curr Opin Anesthesiol. 2012,25:235-41.
63. Kozek-Langeneckerr SA. Perioperative coagulation monitoring. Best Pract Res Clin Anaesth. 2010;24:27-40.
64. Frith D, Davenport R, Brohi K. Acute Traumatic coagulopathy. Curr Opin Anesthesiol. 2012;25:229-34.
65. Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA, Kamler M, Kottemberg E, Thielmann M, et al. First-line with coagulation factor concentrates combined with poin-of-care coagulation testing is associated with decreased allogeneic Blood transfusion in cardiovascular surgery. Anesthesiology. 2011;115:1179-91.
66. Levy JH, Szlam F, Tanaka KA, Sniecienski RM. Fibrinogen and hemostatic target for the management of acquired bleeding. Anesth Analg. 2012;114:261-74.
67. Afshari A, Wikkelso A, Brok J, Moller AM, Wettersler J. TEG or ROTEM to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion. The Cochrane Library 2011;Issue 3.
68. Kalina U, Bickard H, Schulte S. Biochemical comparison of seven commercially available prothrombin concentrates. Int J Clin Pract. 2008;62:1614-22.
69. Bhagirath UC, O'Malley L, Crowther MA. Management of bleeding complications in the anticoagulated patient. Semin Hematol. 2011;48:285-94.
70. Pabinger I, Brenner B, Kalina U, Knaub S, Nagy A, Ostermann H. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal; a prospective multinational clinical trial; J Thromb Haemost. 2008;6:622-31.
71. Lankiewicz MW, Hays J; Friedman KD, Tinkoff G. Blatt PM. Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate. J Thromb Haemost. 2006;4:967-70.

72. Lubetsky A, Hoffman R; Zimlichman R; Eldor A; Zvi J; Kosetnko V, et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate (Octaplex) for rapid reversal of oral anticoagulation. Tromb Res. 2004;113: 371-8.
73. Holbrrok A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence based management of anticoagulant therapy. ACCP guidelines. Chest. 2012;141:(2) (suppl):e152S-e184S.
74. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, et al. Update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force; Society of Cardiovascular Anesthesiologists Special Task Force on Blood Transfusion. International Consortium for Evidence Based Perfusion. Ann Thorac Surg. 2011;91:944-82.
75. Cucchiara B, Messe S, Sansing L, Kasner S, Lyden P. Hematoma growth in oral anticoagulant related intracerebral hemorrhage. Stroke. 2008;39:2993-6.
76. Flaherty ML, Tao H, Haverbusch M, Sekar P, Kleindorfer D, Kissela B, et al. Warfarin use leads to larger intracerebral hematomas. Neurology. 2008;71:1084-489.
77. Aiyagari V, Testai FD. Correction of coagulopathy in warfarin associated cerebral hemorrhage. Curr Opin Crit Care. 2009;15:87-92.
78. Kuwashiro T, Yasaka M, Itabashi R, Nakagaki H, Miyashita F, Naritomi H, et al. Enlargement of Acute Intracerebral Hematomas in Patients on Long-Term Warfarin Treatment. Cerebrovasc Dis. 2010;29:446-53.
79. Morgensterm LB, Hemphill JD, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly ES, et al. Guideline for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage, AHA/ASA guideline. Stroke. 2010;41:2108-29.
80. Goodnough LT, Shander A. How I treat warfarin-associated coagulopathy in patients with intracerebral hemorrhage. Blood. 2011;117:6091-9.
81. Huttner HB, Schellinger PD, Hartmann M, Köhrmann M, Juettler E, Wikner J, et al. Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy: comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates. Stroke. 2006;37:1465-70.
82. Siddiq F, Jalil A, McDaniel C, Brock DG, Pineda CC, Bell RD, et al. Effectiveness of Factor IX complex concentrate in reversing warfarin associated coagulopathy for intracerebral hemorrhage. Neurocrit Care. 2008;8:36-41.
83. Godier A, Samana CM. Plasma / platelets / red blood cell ratio in the management of the bleeding traumatized patient. Does it matter? Curr Opin Anaesthesiol. 2012;25:242-7.
84. Dirks J, Jorgensen H, Jensen CH, Osttowski SR, Johansson PI. Blood product ratio in acute traumatic coagulopathy effect in a Scandinavian level 1 trauma center. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2010;18:65.
85. Joseph B, Amini A, Friese RS, Houdek M, Hays D, Kulvatunyou N, et al. Factor IX complex for the correction of Traumatic coagulopathy. J Trauma Acute Care Surg. 2012;72:828-34.
86. Schick KS, Fertmann JM, Jauch KW, Hoffmann JN. Prothrombin complex concentrate in surgical patients: retrospective evaluation of vitamin k reversal and treatment of severe bleeding. Critical Care. 2009;13:R191.
87. Lorenz R, Kienast J, Otto U, Egger K, Kiehl M, Schreiter D, et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate with two virus-inactivation steps in patients with severe liver damage. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003;15:15-20.
88. Chowdhury P, Saayman AG, Paulus U, Findlay GP, Collins PW. Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemosthasis in critically ill patients. Br J Haematol. 2004;125:69-73.
89. Leal-Noval SR, Arellano V, Maestre A, Muñoz M, Fernández V, Ferrándiz C, et al. Impact of national transfusion indicators on appropriate Blood usage in critically ill patients. Transfusion. 2011;51:1957-65.
90. Illanes S, Zhou W, Schwarting S, Heiland S, Veltkamp R. Comparative effectiveness of hemostatic therapy in experimental warfarin-associated intracerebral hemorrhage. Stroke. 2011;42:191-5.
91. Yuan ZH, Jiang JK, Huang WD, Zhu JY, Wang JZ. A meta-analysis of the efficacy and safety of recombinant activated factor VII for patients with acute intracerebral hemorrhage without hemophilia. J Clin Neurosc. 2010;17:685-93.
92. Khorsand N, Veeger NJ, Muller M, Overdiek JW, Huisman W, van Herst RM, et al. Fixed versus variable dose of prothrombin complex concentrate for counteracting vitamin K antagonist therapy. Tranfus Med. 2011;21:116-23.
93. Vigué D. Bench-to-bedside review: Optimising emergency reversal of vitamin K antagonists in severe haemorrhage - from theory to practice. Crit Care. 2009;R13:209.
94. Sorensen B, Spahn DR, Innerhofer P, Spannagl M, Rossaint R. Clinical review: prothrombin complex concentrates, evaluation of safety and Thrombogenicity. Crit Care. 2011;15:201.
95. Rahe-Meyer N, Sorensen B. Fibrinogen concentrate for management of bleeding. J Thromb Haemost. 2011;9:1-5.
96. Ozier Y, Hunt BJ. Fibrinogen concentrate for management of bleeding: againts indiscriminate use. J Thromb Haemost. 2011;9:6-8.
97. Solomon C, Pichlmaier U, Schoechl H, Hagl C, Raymondos K, Scheinichen D, et al. Recovery of fibrinogen after administration of fibrinogen concéntrate to patients with severe bleeding after cardiopulmonary bypass surgery. Br J Anaesth. 2010;104:555-62.
98. Fries D, Martini Dz. Role of fibrinogen in trauma – induced coagulopathy. Br J Anaesth. 2010;105:116-21.
99. Rossaint R, Bouillon B, Lerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. Crit Care. 2010;14:R52.
100. Stinger HK, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Salinas J, Martini WZ, et al. The ratio of fibrinogen to red blood cell transfused affects survival in casualties receiving massive transfusion at an army combat support hospital. J Trauma. 2008;64:S79-85.
101. Schöchl H, Nienaber U, Maegele M, Huchleitner G, Primavesi F, Steitz B, et al. Transfusion in trauma: thromboelastometry – guided coagulation factorconcentrate – based therapy versus standard fresh frozen plasma – based therapy. Crit Care. 2011;15:R83.
102. Mell MW, O'Neil AS, Callcut RA, Acher CW, Hoch JR, Tefera G, et al. Effect of early plasma transfusion on mortality in patients with ruptura abdominal aortic aneurism. Surgery. 2010;148:955-62.
103. Lancé MD, Ninivaggi M, Schols SE, Feijge MA, Oehrl SK, Kuiper GJ, et al. Perioperative dilutional coagulopathy treated with fresh frozen plasma and fibrinogen concentrate: a prospective randomized intervention trial. Vox Sang 2011; Dec 28.
104. Fenger-Eriksen C, Jensen TM, Kristensen TM, Jensen KM, Tonnesen E, Ingerslev J, et al. Fibrinogen substitution improves whole blood clot firmness after dilution with hydroxyethyl starch in bleeding patients undergoing radical cystectomy: a randomized, placebo-controlled clinical trial. J Thromb Haemost. 2009;7:795-802.
105. Bell SF, Rayment R, Collins PW, Collins RE. The use of fibrinogen concéntrate to correct hypofibrinogenaemia rapidly during obstetric haemorrhage. Int J Obstet Anaesth. 2010;19:218-23.
106. Weiss G, Lison S, Glaser M, et al. Observational study of fibrinogen concentrate in massive hemorrhage: evaluation of a multicenter register. Blood Coagul Fibrinolysis. 2011;22:727-34.
107. Ogawa S, Szlam F, Chen EP, et al. A comparative evaluation of rotation thromboelastometry and standard coagulation tests in hemodilution-induced coagulation changes after cardiac surgery. Transfusion. 2012;52:14-22.

108. Fernández-Hinojosa, Murillo-Cabezas F. Alternativas terapéuticas de la hemorragia masiva. Med Intensiva 2012. En prensa.
109. Sukeik M, Alshryda S, Haddad FS, Mason JM. Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in total hip replacement. J Bone Joint Surg Br. 2011;93:39-46.
110. Alshryda S, Sarda P, Sukeik M, Nargol A, Blenkinsopp J, Mason JM. Tranexamic acid in total knee replacement: a systematic review and meta-analysis. J Bone Joint Surg Br. 2011;93:1577-85.
111. Ipema HJ, Tanzi MG. Use of topical tranexamic acid or aminocaproic acid to prevent bleeding after major surgical procedures. Ann Pharmacother. 2012;46:97-107.
112. Wong J, El Beheiry H, Rampersaud YR, Lewis S, Ahn H, De Silva Y, et al. Tranexamic Acid reduces perioperative blood loss in adult patients having spinal fusion surgery. Anesth Analg. 2008;107:1479-86.
113. Elwatidy S, Jamjoom Z, Elgamal E, Zakaria A, Turkistani A, El-Dawlatly A. Efficacy and safety of prophylactic large dose of tranexamic acid in spine surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Spine (Phila Pa 1976). 2008;33:2577-80.
114. Sethna NF, Zurakowski D, Brustowicz RM, Bacsik J, Sullivan LJ, Shapiro F. Tranexamic acid reduces intraoperative blood loss in pediatric patients undergoing scoliosis surgery. Anesthesiology. 2005;102:727-32.
115. Zufferey P, Merquiol F, Laporte S, Decousus H, Mismetti P, Auboyer C, et al. Do antifibrinolytics reduce allogeneic blood transfusion in orthopedic surgery? Anesthesiology. 2006;105:1034-46.
116. Henry D, Carless P, Fergusson D, Laupacis A. The safety of aprotinin and lysine-derived antifibrinolytic drugs in cardiac surgery: a meta-analysis. CMAJ. 2009;180:183-93.
117. Adler Ma SC, Brindle W, Burton G, Gallacher S, Hong FC, Manelius I, et al. Tranexamic acid is associated with less blood transfusion in off-pump coronary artery bypass graft surgery: a systematic review and meta-analysis. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2011;25:26-35.
118. Abrishami A, Chung F, Wong J. Topical application of antifibrinolytic drugs for on-pump cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. Can J Anaesth. 2009;56:202-12.
119. Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, Fremes S, MacAdams C, Murkin JM, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. N Engl J Med. 2008;358:2319-31.
120. McIlroy DR, Myles PS, Phillips LE, Smith JA. Antifibrinolytics in cardiac surgical patients receiving aspirin: a systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth. 2009;102:168-78.
121. Molenaar IQ, Warnaar N, Groen H, Tenvergert EM, Slooff MJ, Porte RJ. Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. Am J Transplant. 2007;7:185-94.
122. Wu CC, Ho WM, Cheng SB, Yeh DC, Wen MC, Liu TJ, et al. Perioperative parenteral tranexamic acid in liver tumor resection: a prospective randomized trial toward a «blood transfusion»-free hepatectomy. Ann Surg. 2006;243:173-80.
123. Gungorduk K, Yıldırım G, Asıcıo lu O, Gungorduk OC, Sudolmus S, Ark C. Efficacy of intravenous tranexamic acid in reducing blood loss after elective cesarean section: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Am J Perinatol 2011;28:233-40.
124. Crescenti A, Borghi G, Bignami E, Bertarelli G, Landoni G, Casiraghi GM, et al. Intraoperative use of tranexamic acid to reduce transfusion rate in patients undergoing radical retropubic prostatectomy: double blind, randomised, placebo controlled trial. BMJ. 2011;343:d5701.
125. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2010;376:23-32.
126. Morrison JJ, Dubose JJ, Rasmussen TE, Midwinter MJ. Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERs) Study. Arch Surg. 2012;147:113-9.
127. Henry DA, O'Connell DL. Effects of fibrinolytic inhibitors on mortality from upper gastrointestinal haemorrhage. BMJ. 1989;298:1142-6.
128. Manji RA, Grocott HP, Leake J, Ariano RE, Manji JS, Menkis AH, et al. Seizures following cardiac surgery: the impact of tranexamic acid and other risk factors. Can J Anaesth. 2012;59:6-13.
129. Montes FR, Pardo DF, Carreño M, Arciniegas C, Dennis RJ, Umaña JP. Risk factors associated with postoperative seizures in patients undergoing cardiac surgery who received tranexamic acid: a case-control study. Ann Card Anaesth. 2012;15:6-12.
130. Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, O'Connell D, McClelland B, Henderson KM, et al. Desmopressing for minimimising perioperative allogeneic blood transfusion. Cochrane database syst rev 2004;1, CD 001884.
131. Aguado MJ, Molina JM, Villegas R. Uso adecuado del factor VII activado recombinante en pacientes no hemofílicos. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, Sevilla; 2010. AETSA 2007/04.
132. Zangrillo A, Mizzi A, Biondi-Zoccai G, Bignami E, Calabrò MG, Pappalardo F, et al. Recombinant activated factor VII in cardiac surgery: a meta-analysis. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2009;23:34-40.
133. Gill R, Herbertson M, Vuylsteke A, Olsen PS, von Heymann C, Mythen M, et al. Safety and efficacy of recombinant activated factor VII: a randomized placebo-controlled trial in the setting of bleeding after cardiac surgery. Circulation. 2009;7;120:21-7.
134. Hauser CJ, Boffard K, Dutton R, Bernard GR, Croce MA, Holcomb JB, et al. CONTROL Study Group. Results of the CONTROL trial: efficacy and safety of recombinant activated Factor VII in the management of refractory traumatic hemorrhage. J Trauma. 2010;69:489-500.
135. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, et al. FAST Trial Investigators. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. N Engl J Med. 2008;358:2127-37.
136. Bosch J, Thabut D, Albillos A, Carbonell N, Spicak J, Massard J, et al. Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a randomized, controlled study. Hepatology. 2008;47:1604-14.
137. Yank V, Tuohy CV, Logan AC, Bravata DM, Staudenmayer K, Eisenhut R, et al. Systematic review: benefits and harms of in-hospital use of recombinant factor VIIa for off-label indications. Ann Intern Med. 2011;154:529-40.
138. Diringer MN, Skolnick BE, Mayer SA, Steiner T, Davis SM, Brun NC, et al. Thromboembolic events with recombinant activated factor VII in spontaneous intracerebral hemorrhage: results from the Factor Seven for Acute Hemorrhagic Stroke (FAST) trial. Stroke. 2010;41:48-53.
139. Levy M, Levy J, Andersen H, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. N Engl J Med. 2010;363:1791-800.
140. Lidder PG, Sanders G, Whitehead E, Douie WJ, Mellor N, Lewis SJ, Hosie KB. Pre-operative oral iron supplementation reduces blood transfusion in colorectal surgery - a prospective, randomised, controlled trial. Ann R Coll Surg Engl. 2007;89:418-21.
141. Okuyama M, Ikeda K, Shibata T, Tsukahara Y, Kitada M. Preoperative iron supplementation and intraoperative transfusion during colorectal cancer surgery. Surg Today. 2005;35:36-40.
142. Cuenca J, Garcia-Erce JA, Martinez F, Cardona R, Perez-Serrano L, Munoz M. Preoperative haematinics and transfusion protocol reduce the need for transfusion after total knee replacement. Int J Surg. 2007;5:89-94.
143. Rogers BA, Cowie A, Alcock C, Rosson JW. Identification and treatment of anaemia in patients awaiting hip replacement. Ann R Coll Surg Engl. 2008;90:504-7.

144. Mundy GM, Birtwistle SJ, Power RA. The effect of iron supplementation on the level of haemoglobin after lower limb arthroplasty J Bone Joint Surg [Br]. 2005;87-B:213-17.
145. Parker MJ. Iron supplementation for anemia after hip fracture surgery: a randomized trial of 300 patients. J Bone Joint Surg Am. 2010;92-A:265-9.
146. Crosby L, Palarski VA, Cottington E, Cmolik B. Iron supplementation for acute blood loss anemia after coronary artery bypass surgery: a randomized, placebo-controlled study. Heart Lung. 1994; 23:493-9.
147. Pieracci FM, Henderson P, Macmillan Rodney JR, Holena DN, Genisca A, Benkert IIS, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of effects of enteral iron supplementation on anemia and risk of infection during surgical critical illness. Surg Infect. 2009;10:9-19.
148. Bisbe E, García-Erce JA, Díez-Lobo AI, Muñoz M. A multicentre comparative study on the efficacy of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for correcting preoperative anaemia in patients undergoing major elective surgery. Br J Anaesth. 2011;107:477-8.
149. Díaz-Espallardo C, Laso-Morales MJ, Colilles-Calvet C, Mora-López L, Roig-Martínez I, Martínez-Marín MT. El abordaje multidisciplinar es útil para la optimización de la hemoglobina preoperatoria en cirugía neoplásica colorrectal. Cir Esp. 2011;89:392-9.
150. Edwards TJ, Noble EJ, Durran A, Mellor N, Hosie KB. Randomized clinical trial of preoperative intravenous iron sucrose to reduce blood transfusion in anaemic patients after colorectal cancer surgery. Br J Surg. 2009;96:1122-8.
151. Cuenca J, Garcia-Erce JA, Munoz M, Izuel M, Martinez AA, Herrera A. Patients with pertrochanteric hip fracture may benefit from preoperative intravenous iron therapy: a pilot study. Transfusion. 2004; 44:1447-52.
152. Cuenca J, Garcia-Erce JA, Martinez AA, Solano VM, Molina J, Munoz M. Role of parenteral iron in the management of anaemia in the elderly patient undergoing displaced subcapital hip fracture repair: preliminary data. Arch Orthop Trauma Surg. 2005;125: 342-7.
153. Serrano-Trenas JA, Font-Ugalde P, Muñoz-Cabello L, Castro-Chofles L, Rodríguez-Fernández PJ, Carpintero-Benítez P. Role of perioperative intravenous iron therapy in elderly hip fracture patients. A single center randomized controlled trial. Transfusion. 2001;51:97-104.
154. García-Erce JA, Cuenca J, Muñoz M, Izuel M, Martínez AA, Herrera A, et al. Perioperative stimulation of erythropoiesis with intravenous iron and erythropoietin reduces transfusion requirements in patients with hip fracture. A prospective observational study. Vox Sang. 2005;88:235-43.
155. García-Erce JA, Cuenca J, Haman-Alcober S, Martínez AA, Herrera A, Muñoz M. Efficacy of preoperative recombinant human erythropoietin administration for reducing transfusion requirements in patients undergoing surgery for hip fracture repair. An observational cohort study. Vox Sang. 2009;97:260-7.
156. Cuenca J, Garcia-Erce JA, Martinez F, Perez-Serrano L, Herrera A, Munoz M. Perioperative intravenous iron, with or without erythropoietin, plus restrictive transfusion protocol reduce the need for allogenic blood after knee replacement surgery. Transfusion. 2006; 46:1112-9.
157. Madi-Jebara SN, Sleilaty GS, Achouh PE, Yasigi AG, Hadad FA, Hayek GM, Antakly MCJ, Jebara VA. Postoperative intravenous iron used alone or in combination with low-dose erythropietin is not effective for correction of anemia after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2004;18:59-63.
158. Muñoz M, Naveira E, Seara J, Cordero J. Effects of postoperative intravenous iron on transfusion requirements after lower limb arthroplasty. Br J Anaesth. 2012;108:532-4.
159. Berniére J, Dehullu JP, Gall O, Murat I. Intravenous iron therapy for correction of post-operative anemia following spinal surgery in children. Revue de chirurgie orthopédique. 1998;84:319-22.
160. Gredilla E, Gimeno M, Canser E, Martínez B, Pérez Ferrer A, Gilsanz F. Tratamiento de la anemia en el postparto y en el postoperatorio inmediato de cirugía ginecológica, con hierro intravenoso. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2006;53:208-13.
161. Armand-Ugón R, Cheong T, Matapandewu G, Rojo-Sanchís A, Bisbe E, Muñoz M. Efficacy of intravenous iron for treating postpartum anemia in low-resource African countries: a pilot study in Malawi. J Womens Health (Larchmt). 2011;20:123-7.
162. Bhandal N, Russell R. Intravenous versus oral iron therapy for postpartum anaemia. BJOG. 2006;113:1248-52.
163. Westad S, Backe B, Salvesen KA, Nakling J, Økland I, Borthen I, et al. A 12-week randomised study comparing intravenous iron sucrose versus oral ferrous sulphate for treatment of postpartum anemia. Acta Obstet Gynecol Scand. 2008;87:916-23.
164. Van Wyck DB, Martens MG, Seid MH, Baker JB, Mangione A. Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2007;110:267-78.
165. Seid MH, Derman RJ, Baker JB, Banach W, Goldberg C, Rogers R. Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial. Am J Obstet Gynecol. 2008;199:435.e1-7.
166. Schröder O, Mickisch O, Seidler U, de Weerth A, Dignass AU, Herfarth H, et al. Intravenous iron sucrose versus oral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease-a randomized, controlled, open-label, multicenter study. Am J Gastroenterol. 2005;100:2503-9.
167. Lindgren S, Wikman O, Befrits R, Blom H, Eriksson A, Granno C, et al. Intravenous iron sucrose is superior to oral iron sulphate for correcting anaemia and restoring iron stores in IBD patients: A randomized, controlled, evaluator-blind, multicentre study. Scand J Gastroenterol. 2009:1-8.
168. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkov V, Dudar LV, Karnafel W, Garcia LC, et al. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. Am J Gastroenterol. 2008;103:1182-92.
169. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, Khalif IL, Stein J, Bokemeyer B, et al. FERGIcor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2011;141:846-53.
170. Kim YT, Kim SW, Yoon BS, Cho HJ, Nahm EJ, Kim SH, et al. Effect of intravenously administered iron sucrose on the prevention of anemia in the cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy. Gynecol Oncol. 2007;105:199-204.
171. Dangsuwan P, Manchana T. Blood transfusion reduction with intravenous iron in gynecologic cancer patients receiving chemotherapy. Gynecol Oncol. 2010;116:522-5.
172. García-Erce JA, Fernández C, Lao J, Muñoz M. Meta-análisis de la eficacia y seguridad de hierro endovenoso en el tratamiento de la anemia, en pacientes oncológicos tratados con agentes estimulantes de la eritropoyesis. Hematologica (edición española). 2009;94 (extra 2):138.
173. Hedenus M, Birgegård G, Näsman P, Ahlberg L, Karlsson T, Lauri B, et al. Addition of intravenous iron to epoetin beta increases hemoglobin response and decreases epoetin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized multicenter study. Leukemia. 2007;21:627-32.
174. Chertow GM, Mason PD, Vaaga-Nilsen O, Ahlmén J. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. Nephrol Dial Transplant. 2006;21:378-82.

175. Stainsby D, Jones H, Asher D, Atterbury C, Boncinelli A, Brant L, et al. Serious Hazards of Transfusion: A Decade of Hemovigilance in the UK. Transfus Med Rev. 2006;20:272-82.
176. Feldman HI, Joffe M, Robinson B, Knauss J, Cizman B, Guo W, et al. Administration of parenteral iron and mortality among hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2004;15:1623-32.
177. Harju E. Empty iron stores as a significant risk factor in abdominal surgery. J Parent Enteral Nutr. 1988;12:282-5.
178. Izuel Rami M, García Erce JA, Gómez-Barrera M, Cuenca Espiérrez J, Abad Sazatornil R, Rabanaque Hernández MJ. Relación entre la transfusión de sangre alogénica, la deficiencia de hierro y la infección nosocomial en pacientes con fractura de cadera. Med Clin (Barc). 2008;131:647-52.
179. Laupacis A, Fergusson D. Erythropoietin to minimize perioperative blood transfusion: a systematic review of randomized trials. Transfus Med. 1998;8:309-17.
180. Feagan BG, Wong CJ, Kirkley A, Johnston DWC, Smith FC, Whitsitt P, et al. Erythropoietin with iron supplementation to prevent allogenic blood transfusion in total hip joint arthroplasty. Ann Intern Med. 2000;133:845-54.
181. Weber EWG, Slappendel R, Hémon Y, Mähler S, Dálen T, Rouwet E, et al. Effects of epoetin alfa on blood transfusions and postoperative recovery in orthopaedic surgery: the European Epoetin Alfa Surgery Trial (EEST). Eur J Anaesthesiol. 2005;22;249-57.
182. Karkouti K, McCluskey SA, Evans L, Mahomed N, Ghannam M, Davey R. Erythropoietin is an effective clinical modality for reducing RBC transfusion in joint surgery. Can J Anesth. 2005;52;4:363-8.
183. Alghamdi AA, Albanna MJ,Guru V, Brister SJ. Does the Use of Erythropoietin Reduce the Risk of Exposure to Allogeneic Blood Transfusion in Cardiac Surgery? A Systematic Review and Meta-Analysis. J Card Surg. 2006;21:320-6.
184. Ootaki Y, Yamaguchi M, Yoshimura N, Oka S, Yoshida M, Hasegawa T. The efficacy of preoperative administration of a single dose of recombinant human erythropoietin in pediatric cardiac surgery. Heart Surg Forum. 2007;10:E115-9.
185. Weltert L, D'Alessandro S, Nardella S, Girola F, Bellisario A, Maselli D, et al. Preoperative very short-term, high-dose erythropoietin administration diminishes blood transfusion rate in off-pump coronary artery bypass: a randomized blind controlled study. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010;139:621-6; discussion 626-7.
186. Yoo YC, Shim KK, Kim JC, Jo YY, Lee JH, Kwak YL. Effect of single recombinant human erythropoietin injection on transfusion requirements in preoperatively anemic patients undergoing valvular heart surgery. Anesthesiology. 2011;115:929-37.
187. Qvist N, Boesby S, Wolf Birgit, Hansen CP. Recombinant human erythropoietin and hemoglobin concentration at operation and during the postoperative periods: reduced nee for blood transfusions in patients undergoing colorectal surgery - Prospective double-blind placebo-controlled study. World J Surg. 1999;23:30-5.
188. Kosmadakis N, Messaris E, Maris A, Katsaragakis S, Leandros E, Konstandoulakis MM, et al. Perioperative erythropioietin administration in patients with gastrointestinal tract cancer. Prospective randomized double blind study. Ann Surg. 2003;237:417-21.
189. Christodoulakis M, Tsiftsis DD. For the Hellenic Surgical Oncology Perioperative EPO Study Group. Preoperative epoetin alfa in colorectal surgery: a randomized, controlled study. Ann Surg Oncol. 2005;12:718-25.
190. Zarychansky R, Turgeron AB, McIntyre L, Fergusson DA. Erythropoietin-receptor agonist in critical ill patients: A meta-analysis of randomised controlled trials. CMAJ. 2007;177:725-34.
191. Muñoz M, García-Erce JA, Leal-Noval SR. ¿La eritropoyetina humana recombinante es aún una alternativa válida para el tratamiento de la anemia del paciente crítico? Med Clin (Barc). 2009;132:749-55.
192. Corwin HL, Gettinger A, Fabian TC, May A, Pearl RG, Heard S, et al. Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients. N Engl J Med. 2007;357:965-76.
193. Talving P, Lustenberger T, Inaba K, Lam L, Mohseni S, Chan L, et al. Erythropoiesis-stimulating agent administration and survival after severe traumatic brain injury: a prospective study. Arch Surg. 2012;147:251-5.
194. Rosencher N, Poisson D, Albi A, Aperce M, Barré J, Samama M. Two injections of erythropoietin correct moderate anemia in most patients awaiting orthopedic surgery. Can J Anesth. 2005;52:160-5.
195. Gonzalez-Porras JR, Colado E, Conde MP, Lopez T, Nieto MJ, Corral M. An individualized pre-operative blood saving protocol can increase pre-operative haemoglobin levels and reduce the need for transfusion in elective total hip or knee arthroplasty. Transfus Med. 2009; 19:35-42.
196. Feagan BG, Wong CJ, Kirkley A, Johnston DW, Smith FC, Whitsitt P, et al. Erythropoietin with iron supplementation to prevent allogeneic blood transfusion in total hip joint arthroplasty. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 2000;133:845-54.
197. Stowell CP, Jones SC, Enny C, Langholff W, Leitz G. An open-label, randomized, parallel-group study of perioperative epoetin alfa versus standard of care for blood conservation in major elective spinal surgery: safety analysis. Spine (Phila Pa 1976). 2009;34:2479-85.
198. Dahl NV, Henry DH, Coyne DW. Thrombosis with erythropoietic stimulating agents: does iron-deficient erythropoiesis play a role? Semin Dial. 2008;21:210-1.
199. Basora M, Fita G, Matute P, Díaz-Ricart M. Safety concerns about perisurgical epoetin treatment: should we add antiplatelet drugs to perisurgical epoetin alfa treatment? J Cardiothorac Vasc Anesth. 2007;21:623-4.
200. Roberts I, Alderson P, Bunn F, Chinnock P, Ker K, Schierhout G. Colloids versus crystalloids for fluid resucitation in critically ill patients (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 4. Chichester: John Wiley & Sons; 2004.
201. Pargger H, Studer W, Ruttimann U. Volume therapy in hypotensive trauma patients. Schweiz Med Wochenschr. 2000;130:1509-15.
202. Soreide E, Deakin CD. Pre-hospital fluid therapy in the critically injured patient - a clinical update. Injury. 2005;36:1001-10.
203. Nolan J. Fluid resuscitation for the trauma patient. Resuscitation. 2001;48:57-69.
204. Shafi S, Kauder DR. Fluid resuscitation and blood replacement in patients with polytrauma. Clin Orthop Relat Res. 2004;422:37-42.
205. Santry HP, Alam HB. Fluid resuscitation: past, present, and the future.Shock. 2010;33:229-41.
206. Kozek-Langenecker SA, Jungheinrich C, Sauermann W, Van der Linden P. The effects of hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%) on blood loss and use of blood products in major surgery: a pooled analysis of randomized clinical trials. Anesth Analg. 2008;107: 382-90.
207. Stainsby D, MacLennan S, Thomas D, Isaac J and Hamilton PJ. Guidelines on the management of massive blood loss. British Journal of Haematology. 2006;135:634-41.
208. Holcomb JB, et al. Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. Ann Surg. 2008;248:447-58.
209. Nakstad AR, Skaga NO, Pillgram-Larsen J, Gran B, Heier HE. Trends in transfusion of trauma victims-evaluation of changes in clinical practice. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2011;11:19-23.
210. Rajasekhar A, Gowing R, Zarychanski R, Arnold DM, Lim W, Growther MA, et al. Survival of trauma patients after massive red blood cell transfusion using a high or low red blood cell to plasma transfusion ratio. Criti Care Med. 2011;39:1507-13.
211. Nascimento B, Callum J, Rubenfeld G, Neto JB, Lin Y, Rizoli S. Clinical review: Fresh frozen plasma in massive bleedings - more questions than answers. Crit Care. 2010;14:202.

212. Stansbury LG, Dutton RP, Stein DM, Bochicchio GV, Scalea TM, Hess JR. Controversy in trauma resuscitation: do ratios of plasma to red blood cells matter? Transfus Med Rev. 2009;23:255-65.
213. Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD000567.
214. Perner A, Haase N, Guttormse AB, Tenhumen J, Klemenzson G, Aneman A, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.4 versus ringer acetate in seve sepsis. New Eng J Med 2012;DOI:10.256/NEJMoa1204242.
215. Riess JG. Perfluorocarbon-based Oxygen Delivery. Artif Cell Blood Substit Biotechnol. 2006;34:567-80.
216. Maevsky E, Ivanitsky G, Bogdanova L, et al. Clinical results of Perftoran application: present and future. Artif Cell Blood Substit Biotechnol. 2005;33:37-46.
217. Cohn CS, Cushing MM. Oxygen therapeutics: Perfluorocarbons and blood substitute safety. Crit Care Clin. 2009;25:399-414.
218. Verdín-Vasquez RC, Zepeda-Pérez C, Ferra-Ferrer R, et al. Use of perftoran emulsion to decrease allogeneic blood transfusion in cardiac surgery: clinical trial. Artif Cell Blood Substit Biotechnol. 2006;34:433-54.
219. Jahr JS, Mackenzie C, Pearce LB, et al. HBOC-201 as an alternative to blood transfusion: Efficacy and safety evaluation in a multicenter phase III trial in elective orthopedic surgery. J Trauma. 2008;64:1484-97.
220. Cothern C, Moore EE, Offner PJ, et al. Blood substitute and erythropoietin therapy in severely anemic Jehovah's Witness. N Engl J Med. 2002;346:1097-8.
221. Moore EE, Moore FA, Fabian TC, et al. human polymerized hemoglobin for the treatment of hemorrhagic shock when blood is unavailable: The USA multicenter trial. J Am Coll Surg. 2009;208:1-13.
222. Olofsson C, Nygards EB, Ponzer S, et al. A randomized, single-blind, increasing dose safety trial of an oxygen-carrying plasma expander (Hemospan) administered to orthopaedic surgery patients with spinal anaesthesia. Transfus Med. 2008;18:28-39.
223. Silverman TA, Weiskopf RB. Hemoglobin-based oxygen carriers: current status and future directions. Anesthesiology. 2009;111:946-63.

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

ARTICULO ESPECIAL

Counseling: una herramienta para la mejora de la comunicación con el paciente

C. Martí-Gil*, D. Barreda-Hernández, G. Marcos-Pérez y D. Barreira-Hernández

Servicio de Farmacia, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca.

Resumen

El *counseling* es una técnica empleada en psicología que ha demostrado tener un gran impacto en sanidad; de hecho, es la metodología recomendada por la Organización Mundial de la Salud para dar apoyo a los pacientes infectados por VIH. A pesar de que se ha traducido en castellano por «consejo asistido» o «relación de ayuda», el *counseling* abarca un concepto mucho más amplio ya que se define como un proceso interactivo basado en la comunicación en el que el profesional sanitario ayuda al paciente a reflexionar sobre su estado de salud y así conseguir que éste tome las decisiones adecuadas en función de sus valores e intereses. En definitiva, el *counseling* se perfila como una herramienta de mejora en la comunicación con el paciente, resultando de gran utilidad durante la entrevista clínica en los programas de Atención Farmacéutica con el fin de mejorar la farmacoterapia y la seguridad del paciente.

PALABRAS CLAVE
Counseling; Comunicación; Entrevista; Relación profesional sanitario-paciente

Farm Hosp. 2013;**37(3)**:236-239

Counseling: a tool for enhancing the communication with the patient

Abstract

Counseling is a technique used in psychology that has shown a major impact on health: in deep, it is the methodology recommended by the Worl Health Organization to help HIV-infected patients. Although it has been translated to spanish by assisted counseling or helping relationship, counseling covers a broader concept. It is defined as an interactive process based on communication in which the clinician helps the patients to think about their own health and to take appropiate decisions based on their values and interests. In short, counseling is a tool to enhance communication with the patient, resulting very useful during clinical interview in pharmaceutical care programs in order to improve pharmacotherapy and patient safety.

KEYWORDS
Directive counseling; Communication; Interview; Professional-patient relations

Farm Hosp. 2013;**37(3)**:236-239

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: cmmarti@sescam.jccm.es (Caridad Martí Gil)
Correo postal: Hermandad Donantes de Sangre, s/n. 16002 Cuenca

Recibido el 6 de noviembre de 2012; aceptado el 25 de marzo de 2013.

DOI: 10.7399/FH.2013.37.3.559

Introducción: comunicación y *counseling*

La comunicación es una necesidad y una característica intrínseca de los seres vivos, cuya importancia se ve reflejada también en el mundo sanitario. Al igual que ocurre en las relaciones sociales, toda relación asistencial implica necesariamente una relación interpersonal, en la que los aspectos comunicativos –bien entre el equipo interdisciplinar o entre el profesional de la salud y paciente– son considerados como una de las piezas claves. Las repercusiones de una buena comunicación entre sanitario y paciente se manifiestan no sólo en los resultados clínicos, sino también en la satisfacción y sensación de bienestar, seguridad y confianza de los pacientes y sus familiares. Tal es la magnitud de la importancia de la relación médico-paciente que en el «Decálogo de los Pacientes»[1] de la «Declaración de Barcelona de las Asociaciones de Pacientes» de 2003 se reclamó que dicha relación debía estar basada en la confianza y respeto mutuo y se abogó, además, por la implicación de los pacientes en la toma de decisiones clínicas y por la necesidad de formación y entrenamiento en habilidades de comunicación de los profesionales sanitarios.

Es precisamente en el contexto de la comunicación profesional de la salud-paciente en el que ha demostrado tener gran utilidad el *counseling,* concepto que apareció a mediados del siglo anterior en el campo de la psicología y que ha llegado a convertirse, actualmente, en un auténtico fenómeno cultural. De hecho, el *counseling* es, desde hace más de 20 años, la metodología que recomienda la Organización Mundial de la Salud para dar apoyo a los pacientes infectados por VIH[2]; y fue realmente en este escenario en el que surgió el *counseling* en nuestro país[3]. A raíz de sus buenos resultados, han ido apareciendo algunos estudios en el ámbito de la medicina[4,5,6,7]. Además, el *counseling* ha entrado a formar parte de la educación sanitaria, con la que los profesionales pretenden la modificación en sentido favorable de los conocimientos, actitudes y comportamientos de salud, no sólo de pacientes sino también de grupos y colectividades.

Definición de *counseling*

Existe cierta controversia acerca de la correcta traducción de *counseling* al castellano. Es difícil, según Bimbela, encontrar una palabra que englobe todos sus elementos y matices y que pueda traducir su significado completo. «*Consejo asistido*» y «*relación de ayuda*» son las traducciones más frecuentemente utilizadas[3], pero la definición de *counseling* es algo más compleja, ya que se considera como un «*proceso interactivo basado en estrategias comunicativas que ayuda a reflexionar a una persona de forma que pueda llegar a tomar las decisiones que considere adecuadas para sí misma de acuerdo con sus valores e intereses y teniendo en cuenta su estado emocional*»[8]. Con esta técnica de comunicación podemos potenciar los propios recursos de nuestros pacientes, promover su auto-conocimiento, manejar sus emociones y así facilitar que puedan vivir de un modo más pleno y gratificante, siendo conscientes y comprendiendo su enfermedad. El *counseling* se apoya, fundamentalmente, en el principio bioético de la beneficiencia, apareciendo un cambio de paradigma: de la toma de decisión basada en el paternalismo –donde se impone el mejor criterio del profesional sanitario– a un modelo deliberativo y participativo; es decir, no consiste en dirigir, ordenar, moralizar ni juzgar la actitud de nuestro paciente, sino en facilitarle todos los elementos necesarios para que pueda corresponsabilizarse, con la ayuda de un profesional, en decisiones que atañan a su salud. Por tanto, podríamos considerar que el *counseling* otorga al paciente el papel de «*conductor*» de su propio proceso salud-enfermedad y al farmacéutico el de «*facilitador*» o «*co-piloto*» de esa conducción[3].

Fases del *counseling*. Estrategia y actitudes a desarrollar

El *counseling* puede ser aplicado durante la entrevista clínica, herramienta esencial para la provisión de Atención Farmacéutica (AF), tanto en la fase exploratoria, en la que el farmacéutico puede profundizar en los sentimientos, creencias, preocupaciones, conocimientos y habilidades del paciente, como en la fase resolutiva, en la que se proponen los planes de actuación[9]. A su vez, también se pueden distinguir diversas fases en *counseling,* siguiendo el modelo secuencial de Gerard Egan. Este proceso de interacción verbal comienza con una primera fase de exploración (*exploring skills*), en la que nosotros, como farmacéuticos, hemos de clarificar y de entender la situación de nuestro paciente, para dar paso a continuación a una segunda etapa de nueva comprensión y de acompañamiento en el conocimiento de la verdad sobre la enfermedad y su tratamiento (*understanding skills*) y llegar, finalmente, a una fase de acción (*acting skills*)[6], tal y como se visualiza en la figura 1. Egan, además de definir el proceso terapéutico, diseñó una estrategia de ayuda en *counseling*, la cual se resume mediante el acrónimo SOLER: *Squarely* (situarse en un lugar enfrente del paciente y a un ángulo adecuado), *Open posture, Lean (*inclinarse ligeramente hacia el paciente*), Eye contact* y *Relaxed.*

Pero además, para conseguir una adecuada relación profesional-paciente es indispensable adquirir una serie de conocimientos y habilidades, como la empatía, veracidad y aceptación incondicional, actitudes planteadas por Carls Rogers, quien indudablemente fue uno de los psicólogos humanistas promotores del *counseling*[8]. La primera de las actitudes recuerda la importancia de la disposición y habilidad para comprender y transmitir comprensión al paciente *(«sentir lo que siente el paciente»).*

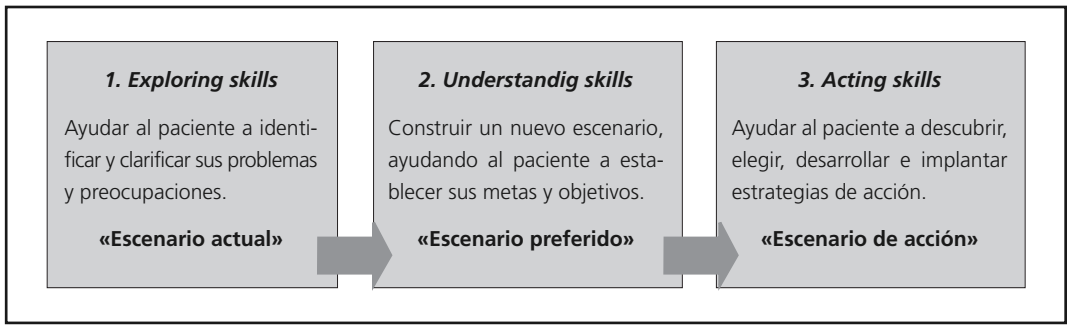


Figura 1. *Modelo de Egan.*

La congruencia y veracidad requiere un sólido asentamiento en valores del profesional que presta la ayuda y expresar su sinceridad («*ser genuino y honesto con el paciente*»). Por último, la aceptación incondicional resalta la importancia de aceptar, sin juicios de valor y sin reservas, la biografía de la otra persona, su estilo de vida y su comportamiento[8].

Impacto del *counseling* en la mejora de la farmacoterapia

Entre los numerosos objetivos de la educación sanitaria y del *counseling* podemos destacar la mejora de la adherencia farmacoterapéutica y la prevención de eventos adversos (EA), puntos clave donde el *counseling* farmacéutico puede adquirir un gran valor[11]. Aunque es un campo que todavía está por explotar, la literatura biomédica recoge varias experiencias al respecto, no sólo de farmacéuticos, sino también de otros profesionales sanitarios; así, por ejemplo, en una revisión publicada en 2012 en *Cochrane Database Systematic Review* (3 ensayos clínicos (EC), n = 1.437)[4] se evaluó si las técnicas de *counseling* y/o educación sanitaria en pacientes con tuberculosis aumentaban la probabilidad de que se completara el tratamiento antituberculostático. En uno de los EC incluidos, realizado en población pediátrica en España y con cuatro brazos de tratamiento (1. *counseling* enfermero vía telefónica, 2. *counseling* enfermero durante las visitas a domicilio, 3. *counseling* médico en la consulta y 4. grupo control) se observó que el porcentaje de niños que completaron el tratamiento fue mayor en los dos primeros grupos, incrementándose la adherencia desde un 65% a 94% (riesgo relativo (RR) 1,44 IC 95% 1,21-1,72) y 95% (RR 1,46 IC 95% 1,23-1,74) en el grupo 1 y 2, respectivamente. En cambio, en el segundo de los EC, llevado a cabo en adolescentes de Estados Unidos y de dos brazos, no se encontraron diferencias (RR 1,01, IC 95% 0,90 -1,13; n = 394). Por último, en el tercer estudio incluido en dicha revisión, aunque las tasas observadas de cumplimiento terapéutico fueron bajas (24% *counseling versus* 12% control), se demostró una mejora en el grupo de intervención (RR 1, 94 IC 95% 1,03-3,68; n = 211).

Por otra parte, en otro estudio, las estrategias en *counseling*, promovidas por farmacéuticos y enfermeros, consiguieron disminuir la utilización de medicación potencialmente inapropiada (MPI), evaluada mediante *Medication Appropriateness Index*, con una reducción de porcentaje de pacientes con MPI de un 77,7% a 38,6% ($p < 0,001$)[5].

También existen experiencias sobre el beneficio de asociar el *counseling* a la terapia farmacológica de deshabituación tabáquica, tal y como se observó en una revisión (41 EC, n = 20.908), publicada también en *Cochrane*[6] (RR 1,82, IC 95% 1,66-2,00, n = 15.021, 40 EC).

En cuanto a la mejora de la seguridad del paciente, Schnipper *et al*[7] publicaron en 2006 un EC randomizado (n = 178) en el que se analizó la importancia del *counseling* farmacéutico en el momento del alta hospitalaria, observándose una disminución de EA prevenibles (11% grupo control *versus* 1% grupo de intervención, p = 0,01).

Conclusiones

La técnica psicológica del *counseling* se perfila como una herramienta de mejora en la comunicación con el paciente, pudiendo ser de gran utilidad durante la entrevista clínica en los programas de AF. Sin embargo, sería necesaria una mayor evidencia científica sobre el impacto en la mejora de la farmacoterapia.

No obstante, para poder aplicar este nuevo modelo de relación centrado en el paciente se requiere, además de poseer ciertas habilidades comunicativas, una formación específica, entrenamiento previo en materia psicológica y, sobre todo, un cambio de mentalidad, en la que el profesional sanitario ya no es el que recomienda al paciente a cumplir su tratamiento farmacológico, sino el que le «asesora» y le guía en el proceso de toma de decisiones.

Oración de la serenidad (Reinhold Niebuhr KP 1892-1971)
«Debería tener el coraje de cambiar lo que puedo cambiar,
la serenidad de aceptar lo que no puedo cambiar,
y la sabiduría para reconocer la diferencia»

Bibliografía

1. Decálogo de los pacientes. Declaración de Barcelona de las Asociaciones de Pacientes (2003) [consultado 2/10/12]. Disponible en: https://www.aecc.es/SobreElCancer/bibliotecadedocumentos/Documents/Declaraciones%20nacionales/dec%C3%A1logo%20de%20los%20pacientes.pdf

2. Aguado-Taberné C, Brea-Ruíz MT. Prevención de la infección por el VIH. En: Pachón J, Emilio Pujol E, Rivero A. La infección por el VIH. Guía Práctica- 2ª edición. Ed. Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas [consultado 2/1/12]. Disponible en: http://saei.org/hemero/libros/guia2003.asp
3. Bimbela JL. El *counseling*: una tecnología para el bienestar del profesional. ANALES Sis San Navarra. 2001;24(2):33-42.
4. M'imunya JM, Kredo T, Volmink J. Patient education and counselling for promoting adherence to treatment for tuberculosis. Cochrane Database Syst Rev. 2012 May 16; 5:CD006591.
5. Fletcher J, Hogg W, Farrell B, Woodend K, Dahrouge S, Lemelin J, et al. Effect of nurse practitioner and pharmacist counseling on inappropriate medication use in family practice. Canadian Family Physician. 2012;58:862-8.
6. Stead LF, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Oct 17; 10: CD008286.
7. Schnipper JL, Kirwin JL, Cotugno MC, Wahlstrom SA, Brown BA, Tarvin E, et al. Role of pharmacist counseling in preventig adverse drug events after hospitalization. Arch Intern Med. 2006;166:565-71.
8. Barreto-Martín MP, Soler-Sáiz MC. Apoyo psicológico en el sufrimiento causado por las pérdidas: el duelo. En Bayés, R. Monografías Humanitas Dolor y Sufrimiento en la Práctica Clínica. Ed. Fundación Medicina y Humanidades Médicas. Barcelona, 2004. p. 139-150 [consultado 2/1/12]. Disponible en: http://www.fundacionmhm.org/pdf/Mono2/Articulos/articulo11.pdf
9. Monte E, Pérez C. Comunicación con el paciente y/o cuidador. En Víctor Jiménez Torres. Calidad farmacoterapéutica. Ed. Universidad de Valencia. Valencia, 2007.
10. Nelson PJM. An Easy Introduction to Egan's Skilled Helper Solution Focused Counselling Approach [consultado 23/8/12]. Disponible en: http://www.mystrongfamily.org/downloads/PDFs/SFP-EasyIntroToEgan.pdf
11. Bloom L. Introduction: The role of pharmacy in patient education and counseling. Patient Education and Counseling. 2011; 83(3):285-287.

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

REVISIONES

Eficiencia de tratamientos oncológicos para tumores sólidos en España

I. Oyagüez[1]*, C. Frías[2], M. Á. Seguí[3], M. Gómez-Barrera[1], M. Á. Casado[1] y M. Queralt Gorgas[2]

[1]Pharmacoeconomics and Outcomes Research Iberia, Madrid. [2]Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Parc Taulí, Sabadell. [3]Servicio de Oncología, Hospital Parc Taulí, Sabadell.

Resumen

Objetivo: Proporcionar estimadores de la eficiencia de esquemas oncológicos empleados en España.

Métodos: Se seleccionaron las publicaciones de ensayos clínicos en fase III usados para indicación de las terapias oncológicas de alto impacto empleadas para tratamiento de tumores sólidos en estadíos III-IV. Para cada esquema se calculó la relación coste-eficacia incremental (RCEI) respecto al comparador del ensayo, con la perspectiva del Sistema Nacional de Salud. El coste (€, 2012) farmacológico, en PVL, de cada esquema y comparador se estimó con las unidades de medicamento requeridas en cada administración (aprovechamiento máximo de viales) considerando la posología y el número de ciclos especificado en el ensayo para cada una de las ramas. La efectividad se expresó en meses de supervivencia global (SG) y/o supervivencia libre de progresión (SLP).

Resultados: Se analizaron 40 esquemas oncológicos para trece tumores metastásicos. La SG osciló entre 5,3 y 33,3 meses para las 34 terapias que incluían esa información, con valores de hazard ratio (HR) respecto a sus comparadores de 0,49 a 1,15. La SLP osciló entre 1,5 y 12,4 meses para las 39 terapias con este dato, con HR de 0,33 a 1,52. Los valores de RCEI oscilaron entre 2.142,57 €-60.996,37 €/mes de SG adicional y entre 2.102,54 €-661.845,27 €/mes de SLP adicional.

Conclusión: La dispersión y heterogeneidad de la supervivencia y RCEI estimadas, sugieren disparidad de criterios en la decisión de precio y financiación de las terapias, en España. Los continuos avances en terapias oncológicas parecen requerir reevaluaciones económicas de los medicamentos.

PALABRAS CLAVE
Eficiencia; Oncología; Cáncer; Coste-efectividad; Supervivencia

Efficiency of oncologic treatments for solid tumours in Spain

Abstract

Objective: To provide estimates of the efficiency for chemotherapy strategies used in Spain.

Methods: Published reports of the phase-III clinical trials for chemotherapies used for the most prevalent solid tumours in Spain were retrieved. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was calculated for each strategy compared to the control group in the clinical trial, with the National Health System perspective. The total cost (€, 2012) including only drug cost (ex-factory price) was estimated based on the total units of each drug required for administration (no vial wastage), with the dosification and number of cycles specified in the publication for each treatment arm. Effectiveness was measured as month of overall survival (OS) and/or month of progression free survival (PFS).

Results: A total of 40 chemotherapies for 13 different advanced or metastatic tumours were assessed. OS ranged from 5.3 to 33.3 months for the 34 therapies that included the information with hazard ratios (HR) values from 0.49 to 1.15 when compared with its control group. PFS ranged, from 39 therapies with these data, between 1.5 to 12.4 months, with HR from 0.33 to 1.52. ICERs were between €2,142.57 and €60,996.37 per each OS month gained, and from €2,102.54 to €661,845.27 per PFS month gained.

Conclusion: The variety and heterogenicity of survival and ICERs results, suggest disparity of criteria in the price and reimbursement process of drugs in Spain. The continuous advances in oncology seem to require economic revaluations of drugs.

KEYWORDS
Efficiency; Neoplasm; Antineoplastic protocols; Cost-effectiveness; Survival

Farm Hosp. 2013;**37(3)**:240-259

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: ioyaguez@porib.com (Itziar Oyagüez)
Correo postal: Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia. C/ de la Golondrina 40A. Madrid 28023, España.

Recibido el 31 de enero de 2013; aceptado el 8 de abril de 2013. DOI: 10.7399/FH.2013.37.3.570

Introducción

El cáncer constituye un importante problema de salud pública al que los gobiernos y las administraciones sanitarias destinan cada vez mayores recursos para investigación y tratamiento[1].

Las enfermedades cancerosas, en su conjunto, son una patología de una alta incidencia[1]. En España, según los registros existentes, en el periodo 1998-2002 la incidencia de cáncer fue de entre 324 y 511 casos/100.000 hombres y de entre 204 y 286 casos/100.000 mujeres[2].

En los hombres, los tres tumores más frecuentes son el cáncer de próstata, el de pulmón y el colorrectal, suponiendo entre el 55,6 y el 62% del total. El cáncer de mama es el tumor más frecuente en mujeres, responsable de más del 25% de los casos de cáncer, seguido del cáncer de colon y de cuerpo del útero[2].

El cáncer fue responsable de más de 98.000 defunciones en el año 2006 en España[2]. En las últimas décadas los esfuerzos dedicados a su investigación se han traducido en importantes avances con el desarrollo de moléculas que han mejorado ostensiblemente la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con cáncer, hasta convertirlo casi, en algunos casos, en una enfermedad crónica[3]. Esta dualidad del cáncer resulta paradójica, ya que a pesar del aspecto positivo en términos de aumento de la supervivencia, incrementa notablemente el número de pacientes susceptibles de recibir una terapia oncológica.

Esta situación, unida a las condiciones derivadas de la crisis económica y financiera global que estamos viviendo en estos momentos, supone un importante reto para los sistemas sanitarios, que se ven forzados a dedicar una cantidad sustancial de recursos sanitarios, con las limitaciones de disponer de presupuestos restringidos[1].

La evaluación económica de tecnologías sanitarias surgió en origen como una herramienta para contribuir de manera decisiva al uso racional de los medicamentos[1]. Las evaluaciones económicas de fármacos frente al cáncer, pretenden proporcionar información a profesionales médicos, farmacéuticos, gestores sanitarios, pacientes y otros agentes, con el objeto de promover una utilización eficiente de los recursos sanitarios disponibles en este área[4].

En los últimos años la evaluación económica se está consolidando en otros sistemas sanitarios, aunque su utilización explícita es destacable principalmente en Reino Unido, con la actividad del National Institute for Care Excellence (NICE), en Canadá con el Common Drug Review (CDR) o en Australia con el Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). En España, desde el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud se ha dado prioridad, a la evaluación de tecnologías sanitarias como soporte de ayuda a las decisiones clínicas[5]. La reciente propuesta para la creación de un comité Asesor de la Prestación Farmacéutica del Sistema Nacional de Salud con el objeto de reforzar la racionalidad en el ámbito de las decisiones sobre financiación de medicamentos, establecida en el RD 16/2012[6] y previamente esbozada en el RD 9/2011, con el nombre de Comité de Coste-Efectividad de los Medicamentos y Productos Sanitarios[7], constata el creciente interés en este área por parte de las Autoridades. A pesar del incremento experimentado en los últimos años en cantidad y calidad de las publicaciones sobre evaluación económica de tecnologías sanitarias en España[5,8], el número de trabajos centrados en enfermedades oncológicas del que se dispone es aún escaso[9].

Dentro de la evaluación económica los análisis coste-eficacia/coste-efectividad, en concreto, permiten comparar el impacto económico de varias terapias para determinar qué opción de tratamiento representa el mejor valor del dinero invertido[9,10]. Habitualmente una terapia se considera coste-efectiva si su relación entre el coste incremental y los beneficios clínicos incrementales (relación coste-efectividad/coste-eficacia incremental-RCEI) es inferior al umbral de aceptabilidad definido[4]. En caso de no disponer de umbrales de aceptabilidad explícitos, una terapia puede considerarse coste-efectiva si su RCEI se encuentra en el rango de otras terapias para las que los gestores sanitarios han demostrado disponibilidad a pagar[4].

La Organización Mundial de la Salud propone establecer tres categorías: estrategias altamente coste-efectivas aquellas con RCEI inferiores a la renta per cápita; estrategias coste-efectivas las que presenten valores de RCEI superiores a la renta per cápita, pero inferiores a tres veces la renta per cápita; y estrategias no coste-efectivas aquellas con RCEI por encima de tres veces la renta per cápita[11].

En España ante la ausencia de directrices oficiales concretas para el desarrollo de evaluaciones económicas, así como de un umbral de eficiencia o disponibilidad a pagar explícito, nos encontramos con un vacío sobre los criterios objetivos de financiación por el sistema público de los nuevos medicamentos.

El objetivo del presente análisis es proporcionar estimadores de la eficiencia de esquemas con fármacos oncológicos de alto impacto empleados en España, como punto de partida para una reflexión del Sistema Nacional de Salud y los agentes decisores involucrados, en relación al tratamiento del cáncer.

Métodos

El presente análisis para estimación de la relación coste-eficacia de terapias oncológicas empleadas en España, se realizó con el programa Microsoft Excel 2010.

Se seleccionaron las terapias oncológicas de alto impacto, por su elevado coste o su elevada prevalencia, empleadas en España para tratamiento de tumores sólidos en fases avanzadas (tabla 1). No se incluyeron terapias utilizadas para tratamientos de neoplasias hematológicas, ni otro tipo de fármacos de soporte asociados al

Tabla 1. *Esquemas oncológicos identificados, comparadores, tumores y perfil de pacientes analizado en los ensayos clínicos*

Localización tumor	Esquema	Comparador
	1ª LÍNEA	
CABEZA Y CUELLO Carcinoma metastásico de células escamosas de cabeza y cuello	**Cetuximab+platino+fluorouracilo**[67] *Dosis inicial de 400 mg/m² de cetuximab i.v., seguida de dosis semanales de 250 mg/m² hasta progresión Máximo de 6 ciclos cada 3 semanas de cuatro dosis de 1.000 mg/m² al día de fluororuracilo i.v. en combinación con platino (100 mg /m² de cisplatino i.v. o carboplatino i.v. para un ABC=5) el día 1*	**Platino+fluorouracilo** *Máximo de 6 ciclos cada 3 semanas de cuatro dosis de 1.000 mg/m² al día de fluororuracilo i.v. en combinación con platino (100 mg /m² de cisplatino i.v. o carboplatino i.v. para un ABC=5)*
CÉLULAS RENALES Carcinoma de células renales metastásico	**Bevacizumab+IFN alfa-2a**[35,36] *10 mg/kg de bevacizumab i.v. cada 2 semanas hasta progresión y 9MUI de IFN, 3 veces/semana hasta máximo de 52 semanas*	**Placebo+IFN alfa-2a** *9MUI de IFN s.c., 3 veces/semana hasta máximo de 52 semanas*
	Pazopanib[52] *800 mg diarios orales de pazopanib hasta progresión*	**Placebo**
	Sunitinib[50] *Ciclos de 50 mg diarios orales en 4 semanas con 2 semanas de descanso de sunitinib*	**IFN alfa-2a** *3 dosis semanales con 3MUI/dosis en la 1ª semana, 6MUI/dosis en la 2ª semana y 9MUI/dosis en el resto de IFN alfa-2ª s.c.*
	Temsirolimus[42] *25 mg semanales de temsirolimus i.v. hasta progresión*	**IFN alfa-2a** *3 dosis semanales con 3MUI/dosis en la 1ª semana, 9MUI/dosis en la 2ª semana y 18MUI/dosis en el resto de IFN alfa-2a s.c.*
COLORRECTAL Carcinoma colorrectal metastásico	**Bevacizumab+irinotecan+ fluororuracil+leucovorin**[43] *5 mg/kg de bevacizumab i.v. cada 2 semanas hasta progresión* *Ciclos i.v. cada 6 semanas de 125 mg/m² de irinotecan, 500 mg/m² de fluorouracil y 20 mg/m² de leucovorin, semanales hasta progresión*	**Placebo+irinotecan+fluorouracil+leucovorín** *Ciclos cada 6 semanas de 125 mg/m² de irinotecan, 500 mg/m² de fluorouracil y 20 mg/m² de leucovorin, semanales hasta progresión*
	Bevacizumab+FOLFOX-4[40] *7,5 mg/kg de bevacizumab i.v. cada 2 semanas en combinación con FOLFOX-4 hasta progresión*	**FOLFOX-4** *Ciclos cada 2 semanas de 85 mg/m² de oxaliplatino i.v., 200 mg/m² de leucovorin i.v. y 400 mg/m² de fluorouracil i.v. en bolus seguido de 600 mg/m² de fluorouracil en infusión continua en días 1 y 2 de cada ciclo, hasta progresión*
	Cetuximab+FOLFIRI[54] *Dosis inicial de 400 mg/m² de cetuximab i.v., seguida de dosis semanales de 250 mg/m² hasta progresión Ciclos cada 2 semanas de 180 mg/m² de irinotecan i.v., 200 mg/m² de leucovorin i.v. y 400 mg/m² de fluorouracil i.v. en bolus seguido de 2.400 mg/m² de fluorouracil en infusión continua durante 2 días, hasta progresión*	**FOLFIRI** *Ciclos cada 2 semanas de 180 mg/m² de irinotecan i.v., 200 mg/m² de leucovorin i.v. y 400 mg/m² de fluorouracil i.v. en bolus seguido de 2.400 mg/m² de fluorouracil en infusión continua durante 2 días, hasta progresión*
ADENOCARCINOMA GÁSTRICO	**Trastuzumab+quimioterapia**[28] *8 mg/kg en inducción, y 6 mg/kg cada 3 semanas hasta progresión*	**Quimioterapia**

Tabla 1. *Esquemas oncológicos identificados, comparadores, tumores y perfil de pacientes analizado en los ensayos clínicos* (continuación)

Localización tumor	Esquema	Comparador
HÍGADO Carcinoma hepatocelular avanzado	**Sorafenib**[57] *400 mg diarios orales de sorafenib hasta progresión*	**Placebo**
MAMA	**Bevacizumab+paclitaxel**[58] *10 mg/kg de bevacizumab i.v. cada 2 semanas hasta progresión* *90 mg/m² de paclitaxel en días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días hasta progresión*	**Paclitaxel** *90 mg/m² de paclitaxel en días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días hasta progresión*
	Bevacizumab+capecitabina[59] *15 mg/kg de bevacizumab i.v. cada 3 semanas hasta progresión* *1.000 mg/m² de capecitabina oral, dos veces diaria durante 14 días de cada ciclo de 3 semanas*	**Placebo+capecitabina**
	Lapatinib+letrozol[44] *1.500 mg diarios de lapatinib oral hasta progresión* *2,5 mg diarios de letrozol oral hasta progresión*	**Placebo+letrozol** *2,5 mg diarios de letrozol oral hasta progresión*
	Trastuzumab+paclitaxel[60] *4 mg/kg de trastuzumab i.v. en inducción y 2 mg/kg semanales hasta progresión* *175 mg/m² de paclitaxel i.v. cada 3 semanas durante 6 ciclos*	**Paclitaxel** *175 mg/m² de paclitaxel i.v. cada 3 semanas durante 6 ciclos*
	Trastuzumab+anastrozol[46] *4 mg/kg de trastuzumab i.v. en inducción y 2 mg/kg semanales hasta progresión* *1 mg diario de anastrozol oral*	**Anastrozol** *1 mg diario de anastrozol oral*
	Doxorubicina liposomal+ciclofosfamida[31] *75 mg/m² de doxorubicina liposomal i.v. cada 3 semanas hasta progresión o máximo de 8 ciclos* *600 mg/m² de ciclofosfamida cada 3 semanas hasta progresión o máximo de 8 ciclos*	**Epirubicina+ciclofosfamida** *75 mg/m² de epirubicina i.v. cada 3 semanas hasta progresión o máximo de 8 ciclos* *600 mg/m² de ciclofosfamida cada 3 semanas hasta progresión o máximo de 8 ciclos*
PÁNCREAS	**Erlotinib+gemcitabina**[61] *150 mg diarios orales de erlotinib* *1.000 mg/m² de gemcitabina i.v. en días 1, 8, 15, 22,29, 36 y 43 con una semana de descanso y en días 1, 8 y 15 de los restantes ciclos de 4 semanas*	**Placebo+gemcitabina** *1.000 mg/m² de gemcitabina i.v. en días 1, 8, 15, 22,29, 36 y 43 con una semana de descanso y en días 1, 8 y 15 de los restantes ciclos de 4 semanas*
PULMÓN Cáncer de pulmón de células no microcíticas	**Bevacizumab+paclitaxel+carboplatino**[64] *15 mg/kg de bevacizumab i.v. cada 3 semanas hasta progresión* *200 mg/m² de paclitaxel y carboplatino para un ABC=6, cada 3 semanas hasta máximo de 6 ciclos*	**Paclitaxel+carboplatino** *200 mg/m² de paclitaxel y carboplatino para un ABC=6 cada 3 semanas hasta máximo de 6 ciclos*
	Pemetrexed+cisplatino[66] *500 mg/m² de pemetrexed y 75 mg/m² de cisplatino y cada 3 semanas hasta máximo de 6 ciclos*	**Cisplatino+gemcitabina** *75 mg/m² de cisplatino cada 3 semanas y 1.250 mg/m² de gemcitabina en días 1 y 8 cada 3 semanas, hasta máximo de 6 ciclos*

Tabla 1. *Esquemas oncológicos identificados, comparadores, tumores y perfil de pacientes analizado en los ensayos clínicos* (continuación)

Localización tumor	Esquema	Comparador
	2ª LÍNEA	
CÉLULAS RENALES	**Everolimus+BSC**[49] *10 mg diarios orales de everolimus*	**Placebo+BSC**
	Pazopanib[52] *800 mg diarios orales de pazopanib hasta progresión*	**Placebo**
	Sorafenib[37] *400 mg dos veces al día orales de sorafenib, administrados en ciclos de 6 semanas para las 24 primeras semanas y en ciclos de 8 semanas para el resto, hasta progresión*	**Placebo**
COLORRECTAL	**Bevacizumab+FOLFOX-4**[51] *10 mg/kg de bevacizumab i.v. cada 2 semanas en combinación con FOLFOX-4 hasta progresión*	**FOLFOX-4** *Ciclos cada 2 semanas de 85 mg/m² de oxaliplatino i.v., 200 mg/m² de leucovorin i.v. y 400 mg/m² de fluorouracil i.v. en bolus seguido de 600 mg/m² de fluorouracil en infusión continua en días 1 y 2 de cada ciclo, hasta progresión*
	Cetuximab+irinotecan[34] *Dosis inicial de 400 mg/m² de cetuximab i.v., seguida de dosis semanales de 200 mg/m² hasta progresión 180 mg/m² de irinotecan cada 2 semanas hasta progresión*	**Cetuximab** *Dosis inicial de 400 mg/m² de cetuximab i.v., seguida de dosis semanales de 200 mg/m² hasta progresión*
	Cetuximab+BSC[45] *Dosis inicial de 400 mg/m² de cetuximab i.v., seguida de dosis semanales de 200 mg/m² hasta progresión*	**BSC**
	Panitumumab+BSC[53] *6 mg/kg de panitumumab i.v. cada 2 semanas hasta progresión*	**BSC**
	Panitumumab+FOLFIRI[55] *6 mg/kg de panitumumab i.v. cada 2 semanas hasta progresión. Ciclos cada 2 semanas de 180 mg/m² de irinotecan i.v., 400 mg/m² de leucovorin i.v. y 400 mg/m² de fluorouracil i.v. en bolus seguido de 2.400 mg/m² de fluorouracil en infusión continua durante 2 días, hasta progresión*	**FOLFIRI** *Ciclos cada 2 semanas de 180 mg/m² de irinotecan i.v., 400 mg/m² de leucovorin i.v. y 400 mg/m² de fluorouracil i.v. en bolus seguido de 2.400 mg/m² de fluorouracil en infusión continua durante 2 días, hasta progresión*
GASTROINTESTINAL	**Sunitinib**[56] *50 mg diarios orales de sunitinib durante 4 semanas, con 2 semanas de descanso*	**Placebo**
MAMA	**Lapatinib+capecitabina**[30,39] *1.250 mg diarios de lapatinib hasta progresión 2.000 mg/m² de capecitabina en 2 días de cada ciclo de 3 semanas hasta progresión*	**Capecitabina** *2.500 mg/m² de capecitabina en 2 días de cada ciclo de 3 semanas hasta progresión*
	Doxorubicina liposomal pegilada (DLP)[47] *50 mg/m² de Doxorubicina liposomal pegilada i.v. cada 4 semanas*	**Vinorelbina o mitomicina C+vinblastina** *30 mg/m² de vinorelbina i.v. semanal ó 10 mg/m² diarios de mitomicina C i.v. cada 4 semanas con 5 mg/m² de vinblastina i.v. en días 1 y 14 de los 2 primeros ciclos de 4 semanas y en días 1 y 21 de cada ciclo de 4 semanas posterior*

Tabla 1. *Esquemas oncológicos identificados, comparadores, tumores y perfil de pacientes analizado en los ensayos clínicos* (continuación)

Localización tumor	Esquema	Comparador
OVARIO	**Trabectedina+DLP**[48] *1,1 mg/m² de trabectedina i.v. y 30 mg/m² de DLP i.v., cada 3 semanas hasta progresión*	**DLP** *50 mg/m² de DLP i.v. cada 3 semanas hasta progresión*
	Bevacizumab+gemcitabina+carboplatino[27] *15 mg/kg de bevacizumab i.v. cada 3 semanas 1.000 mg/m² de gemcitabina i.v. en días 1 y 8 de cada ciclo de 3 semanas y unmáximo de 10 ciclos de carboplatino i.v. para un ABC=4 en ciclos de 3 semanas*	**Gemcitabina+carboplatino** *1.000 mg/m² de gemcitabina i.v. en días 1 y 8 de cada ciclo de 3 semanas y unmáximo de 10 ciclos de carboplatino i.v. para un ABC=4 en ciclos de 3 semanas*
PRÓSTATA	**Cabazitaxel**[62] *25 mg/m² de cabazitaxel i.v. cada 3 semanas hasta máximo de 10 ciclos*	**Mitoxantrona** *12 mg/m² de mitoxantrona i.v. cada 3 semanas hasta máximo de 10 ciclos*
	Abiraterona[38,63] *1g diario oral de abiraterona hasta progresión*	**Placebo**
PULMÓN	**Erlotinib**[65] *150 mg diarios orales de erlotinib*	**Placebo**
	Erlotinib[33] *150 mg diarios orales de erlotinib*	**Quimioterapia (docetaxel o pemetrexed)** *500 mg/m² de pemetrexed i.v. cada 3 semanas o 75 mg/m² de docetaxel i.v. cada 3 semanas*
	Pemetrexed[41] *500 mg/m² de pemetrexed i.v. cada 3 semanas hasta progresión*	**Docetaxel** *75 mg/m² de docetaxel i.v. cada 3 semanas*
	Pemetrexed+BSC[32] *500 mg/m² de pemetrexed i.v. cada 3 semanas hasta progresión*	**Placebo+BSC**
VEJIGA	**Vinflunina**[29] *320 mg/m² de vinflunina i.v. cada 3 semanas hasta progresión*	**Placebo**
MELANOMA	**Ipilimumab**[68] *3 mg/kg de ipilimumab i.v. cada 3 semanas con máximo de 4 ciclos*	**Placebo+vacuna péptido gp100**

ABC: Área bajo la curva; BSC: Best supportive care; IFN: Interferón

tratamiento oncológico como factores estimulantes de colonias, estimulantes de eritropoyesis y fármacos relacionados con prevención de eventos derivados de la enfermedad metastásica.

Para cada terapia o esquema oncológico identificado se localizaron las publicaciones existentes hasta septiembre 2012, de los resultados de los ensayos clínicos en fase III, considerados pivotales y que avalan, por tanto, la indicación autorizada de cada una de las terapias evaluadas.

Para cada uno de los esquemas terapéuticos evaluados, se calculó la RCEI respecto al comparador del ensayo clínico pivotal de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$RCEI = \frac{\text{Coste esquema evaluado} - \text{Coste comparador}}{\text{Eficacia esquema evaluado} - \text{Eficacia comparador}}$$

La eficacia se expresó en meses de supervivencia global (SG) y/o en meses de supervivencia libre de progresión (SLP) en función de la información disponible en las publicaciones seleccionadas.

En aquellos casos con ausencia de datos de SLP, se acordó considerar como variable de eficacia el tiempo transcurrido hasta la progresión (TTP), si este dato se incluía en la publicación[12].

Como coste de las terapias analizadas, se consideró únicamente el coste farmacológico de los esquemas oncológicos, sin considerar otros posibles costes asociados, como el coste de administración, el coste de premedicación o medicación concomitante o el coste de manejo de acontecimientos adversos experimentados con las terapias evaluadas.

El coste farmacológico se calculó en función del PVL de los medicamentos considerados, resultante de la aplicación de los márgenes comerciales establecidos[13] sobre el PVP-IVA del Catálogo del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos[14], y con la correspondiente deducción (4%, 7,5% ó 15%) sobre el PVL establecida por el RD 8/2010[15] y proporcionada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad con fecha Octubre-2012[16]. Para aquellos medicamentos en los que existían formulaciones genéricas, se escogió la de precio menor. En la tabla 2 se especifican los PVL considerados.

El coste farmacológico total para cada esquema oncológico y cada comparador se estimó en base a las unidades estrictas de cada medicamento requeridas en cada administración, es decir, asumiendo un aprovechamiento máximo de los viales, y considerando la posología y el número promedio de ciclos o administraciones especificado en cada ensayo para cada una de las ramas. En aquellos casos en los que no se especificaba explícitamente la duración mediana de tratamiento, y en los que se mencionaba que la terapia se mantendría hasta progresión de la enfermedad se asumió como duración de tratamiento el valor de SLP.

En el análisis se asumieron meses de 30,4 días[17].

Para los esquemas oncológicos que se administran en función de las características antropométricas de los pacientes, se consideraron valores 70,15 kg de peso y 1,78 m^2 de superficie corporal en población general[18]. Para los casos concretos de tumores que afectan a población femenina (cáncer de mama y cáncer de ovario) se emplearon valores de 64,3 kg de peso y 1,68 m^2 de superficie corporal; y para el caso de tumores que afectan exclusivamente a población masculina (cáncer de próstata) se asumieron valores de 76,4 kg de peso y 1,89 m^2 de superficie corporal[18]. La administración de carboplatino, para obtener el área bajo la curva (ABC) deseada, viene determinada por la tasa de filtración glomerular (TFG). En el presente trabajo se utilizó la fórmula de Calvert para estimar los miligramos de carboplatino necesarios en cada administración[19].

El análisis realizado no se restringe a un horizonte temporal común, sino que considera la duración total de cada tratamiento. Dada la limitada supervivencia de los pacientes afectados por los tumores evaluados, ninguno de los esquemas oncológicos superó el año de tratamiento y no fue oportuna la aplicación correctora de la tasa de descuento.

Todos los costes incluidos en el análisis se expresaron en euros (€) del año 2012.

Resultados

Inicialmente se identificaron 47 esquemas oncológicos para trece tipos diferentes de tumores sólidos en fase avanzada o metastásica.

Tras una primera fase de revisión de los resultados de los estudios seleccionados, se eliminaron los siguientes cuatro esquemas por no detallar en la publicación correspondiente los datos necesarios para el cálculo de alguno de los RCEIs (ausencia de datos de mediana de SG, SLP y/o TTP, o ausencia de datos sobre el consumo farmacológico o la duración del tratamiento imprescindibles para el cálculo del coste de las alternativas evaluadas): imatinib vs placebo como tratamiento en 1ª línea de GIST[20], paclitaxel-albúmina vs paclitaxel en cáncer de mama[21], doxorrubicina liposomal pegilada (DLP) vs topotecan en cáncer de ovario[22] y gefitinib vs asociación de paclitaxel y carboplatino en cáncer de pulmón de células no microcíticas[23].

Por ausencia de PVL oficial en España o de PVL autorizado para la indicación evaluada en el estudio identificado (a fecha septiembre 2012), se eliminaron otros tres esquemas: eribulina vs quimioterapia para tratamiento en líneas avanzadas del cáncer de mama[24], vemurafenib vs dacarbazina[25] en melanoma y panitumumab combinado con FOLFOX vs FOLFOX como terapia de 1ª línea en cáncer colorrectal metastásico[26].

En la tabla 1 se detallan los cuarenta esquemas finalmente seleccionados para el análisis[27-68].

Tabla 2. *Precio de los medicamentos incluidos en el análisis (€, 2012)*

Principio activo	Medicamento	PVP IVA por presentación	PVL por presentación	PVL con deducción
Abiraterona	Zytiga®, 250 mg, 120 compr	3.594,15 €	3.400,00 €	3.145,00 €*
Anastrozol	Arimidex®, 1 mg 28 compr	60,09 €	38,49 €	38,49 €
Bevacizumab	Avastin®, 25 mg/mL, 1 vial 4 mL	408,32 €	341,71 €	316,08 €*
	Avastin®, 25 mg/mL, 1 vial 16 mL	1.381,95 €	1.272,89 €	1.177,42 €*
Cabazitaxel	Jevtana®, 40 mg/mL, 1 vial 1,5 mL	4.322,15 €	4.100,00 €	3.792,50 €*
Capecitabina	Xeloda®, 150 mg, 60 compr	80,94 €	51,85 €	47,96 €*
	Xeloda®, 500 mg, 120 compr	410,75 €	344,04 €	318,24 €*
Carboplatino	Carboplatino Teva EFG, 50 mg, 1 vial 5 mL	11,93 €	7,64 €	7,64 €
	Carboplatino Teva EFG, 150 mg, 1 vial 15 mL	35,78 €	22,92 €	22,92 €
	Carboplatino Teva EFG, 450 mg, 1 vial 45 mL	107,34 €	68,78 €	68,76 €
	Carboplatino Teva EFG, 600 mg, 1 vial 60 mL	143,12 €	91,71 €	91,71 €
Cetuximab	Erbitux®, 5 mg/mL, 1 vial 20 mL	247,74 €	192,30 €	177,88 €*
Ciclofosfamida	Genoxal®, 1g, 1 vial polvo sol.	12,08 €	7,74 €	7,16 €*
	Genoxal®, 200 mg 1 vial Genoxal®, 50 mg 20 grageas	6,70 €	4,29 €	3,97 €*
Cisplatino	Cisplatino Actavis EFG, 10 mg, 1 vial 10 mL	3,48 €	2,23 €	2,23 €
	Cisplatino Actavis EFG, 50 mg, 1 vial 50 mL	17,44 €	11,17 €	11,17 €
	Cisplatino Actavis EFG, 25 mg, 1 vial 50 mL	8,71 €	5,58 €	5,58 €
	Cisplatino Pharmacia EFG, 100 mg, 1 vial 100 mL	34,87 €	22,34 €	22,34 €
Doxorubicina liposomal	Myocet®, 50 mg 2 viales	1.053,61 €	957,18 €	813,60 €*
Doxorubicina liposomal pegilada	Caelyx®, 20 mg 1 vial 10 mL	437,60 €	369,86 €	314,38 €¥
Docetaxel	Docetaxel Ebewe, 10 mg/mL, 1 vial 16 mL	418,78 €	351,76 €	351,76 €
	Docetaxel Actavis, 20 mg/mL, 1 vial 7 mL	373,05 €	307,79 €	307,79 €
	Docetaxel Teva EFG, 40 mg/mL, 1 vial 2 mL	230,66 €	175,88 €	175,88 €
Epirubicina	Epirubicina Accord EFG, 10 mg 1 vial 5 mL	7,04 €	4,51 €	4,51 €
	Epirubicina Accord EFG, 20 mg 1 vial 10 mL	14,11 €	9,04 €	9,04 €
	Epirubicina Accord EFG, 50 mg 1 vial 25 mL	35,26 €	22,59 €	22,59 €
	Epirubicina Accord EFG, 200 mg 1 vial 100 mL	141,09 €	90,38 €	90,38 €
Erlotinib	Tarceva®, 25 mg, 30 compr	546,28 €	474,36 €	438,78 €*
	Tarceva®, 100 mg, 30 compr	1.784,61 €	1.660,06 €	1.535,56 €*
	Tarceva®, 150 mg, 30 compr	2.185,34 €	2.045,38 €	1.891.98 €*
Everolimus	Afinitor®, 5 mg, 30 compr	2.693,04 €	2.533,55 €	2.432,21 €†
	Afinitor®, 10 mg, 30 compr	3.491,16 €	3.300,97 €	3.168,94 €†
Fluorouracilo	Fluorouracilo Accord EFG, 50 mg/mL, 1 vial 5 mL	2,19 €	1,40 €	1,40 €
	Fluorouracilo Accord EFG, 50 mg/mL, 1 vial 100 mL	17,31 €	11,09 €	11,09 €
Gefitinib	Iressa®, 250 mg, 30 compr	2.185,34 €	2.045,38 €	1.891,98 €*
Gemcitabina	Gemcitabina Accord EFG, 200 mg, 1 vial	13,64 €	8,74 €	8,74 €
	Gemcitabina Accord EFG, 1g, 1 vial	68,22 €	43,70 €	43,70 €
	Gemcitabina Medac, 1,5g, 1 vial	102,33 €	65,55 €	65,55 €
	Gemcitabina Actavis EFG, 2 g, 1 vial	136,44 €	87,40 €	87,40 €
Interferón alfa-2a	Roferon®, 3MUI, 6 jeringas, 0,5 mL	135,77 €	86,97 €	73,92 €¥
	Roferon®, 4,5MUI, 6 jeringas, 0,5 mL	178,42 €	125,65 €	106,80 €¥
	Roferon®, 6MUI, 6 jeringas, 0,5 mL	219,75 €	165,39 €	140,58 €¥
	Roferon®, 9MUI, 6 jeringas, 0,5 mL	305,19 €	242,54 €	206,16 €¥

Tabla 2. *Precio de los medicamentos incluidos en el análisis (€, 2012)* (continuación)

Principio activo	Medicamento	PVP IVA por presentación	PVL por presentación	PVL con deducción
Ipilimumab	Yervoy®, 5 mg/mL 40 mL	17.738,15 €	17.000,00 €	15.725,00 €*
	Yervoy®, 5 mg/mL 10 mL	4.478,15 €	4.478,15 €	3.931,25 €*
Irinotecán	Irinotecan GP-Pharm EFG, 40 mg, 1 vial 2 mL	13,46 €	8,62 €	8,62 €
	Irinotecan GP-Pharm EFG, 100 mg, 1 vial 5 mL	33,64 €	21,55 €	21,55 €
	Irinotecan GP-Pharm EFG, 300 mg, 1 vial 15 mL	100,92 €	64,65 €	64,65 €
	Irinotecan GP-Pharm EFG, 500 mg, 1 vial 25 mL	159,81 €	107,75 €	107,75 €
Lapatinib	Tyverb®, 250 mg, 140 compr	2.167,89 €	2.028,60 €	1.876,46 €*
Letrozol	Femara®, 2,5 mg, 30 compr	92,10 €	59,00 €	59,00 €
Leucovorina (folinato cálcico)	Folinato cálcico Teva EFG, 50 mg, 1 ampolla 5 mL	5,29 €	3,39 €	3,39 €
	Folinato cálcico Teva EFG, 50 mg, 5 ampollas 5 mL	26,44 €	16,94 €	16,94 €
	Folinato cálcico Teva EFG, 300 mg, 1 ampolla 30 mL	31,74 €	20,33 €	20,33 €
Mitomicina C	Mitomycin C (2 mg, 10 viales)	37,56 €	24,06 €	20,45 €
	Mitomycin C (10 mg, 1 vial)	20,93 €	13,41 €	11,40 €
Mitoxantrona	Mitoxantrona Ferrer Farm EFG, 2 mg/mL, 1 vial 10 mL	122,08 €	78,20 €	78,20 €
Oxaliplatino	Oxaliplatino GP-Pharm EFG, 5 mg/mL, 1 vial 10 mL	99,27 €	63,59 €	63,59 €
	Oxaliplatino GP-Pharm EFG, 5 mg/mL, 1 vial 20 mL	180,00 €	127,17 €	127,17 €
	Oxaliplatino Ratiopharm EFG, 5 mg/mL, 1 vial 30 mL	246,14 €	190,76 €	190,76 €
	Oxaliplatino Accord EFG, 5 mg/mL, 1 vial 40 mL	317,46 €	254,34 €	254,34 €
Paclitaxel	Paclitaxel Stada EFG, 6 mg/mL, 1 vial 5 mL	61,30 €	39,27 €	39,27 €
	Paclitaxel Stada EFG, 6 mg/mL, 1 vial 16,7 mL	159,21 €	107,18 €	107,18 €
	Paclitaxel Teva EFG, 6 mg/mL, 1 vial 25 mL	251,94 €	196,34 €	196,34 €
	Paclitaxel Stada EFG, 6 mg/mL, 1 vial 50 mL	461,32 €	392,67 €	392,67 €
Panitumumab	Vectibix®, 20 mg/mL, 1 vial 5 mL	469,08 €	400,13 €	370,12 €*
	Vectibix®, 20 mg/mL, 1 vial 10 mL	890,15 €	800,00 €	740,00 €*
	Vectibix®, 20 mg/mL, 1 vial 20 mL	1.722,15 €	1.600,00 €	1.480,00 €*
Pazopanib	Votrient®, 200 mg, 30 compr	873,49 €	783,98 €	725,19 €*
	Votrient®, 400 mg, 60 compr	2.947,89 €	2.778,60 €	2.570,20 €*
Pemetrexed	Alimta®, 100 mg, 1 vial	302,55 €	240,00 €	222,00 €*
	Alimta®, 500 mg, 1 vial	1.306,15 €	1.200,00 €	1.110,00 €*
Sorafenib	Nexavar®, 200 mg, 112 compr	3.603,63 €	3.409,12 €	3.272.76 €†
Sunitinib	Sutent®, 12,5 mg, 30 cápsulas	1.382,08 €	1.273,01 €	1.177,54 €*
	Sutent®, 25 mg, 30 cápsulas	2.700,19 €	2.540,43 €	2.349,89 €*
	Sutent®, 50 mg, 30 cápsulas	5.312,42 €	5.052,19 €	4.673,27 €*
Temsirolimus	Torisel®, 25 mg/mL, 1 vial 1 mL	968,15 €	875,00 €	840,00 €†
Trabectedina	Yondelis®, 0,25 mg, 1 vial	609,35 €	530,00 €	508,80 €†
	Yondelis®, 1 mg, 1 vial	2.131,91 €	1.994,00 €	1.914,24 €†
Trastuzumab	Herceptin®, 150 mg, 1 vial	678,53 €	596,52 €	551,78 €*
Vinblastina	Vinblastina EFG, 10 mg 1 vial	12,49 €	8,00 €	6,80 €¥
Vinflunina	Javlor®, 25 mg/mL 1 vial 10 mL (tapón butilo)	942,15 €	850,00 €	786,25 €*
	Javlor®, 25 mg/mL 1 vial 2 mL (tapón butilo)	224,55 €	170,00 €	157,25 €*
	Javlor®, 25 mg/mL 1 vial 2 mL (tapón clorbutilo)	224,55 €	170,00 €	157,25 €*
Vinorelbina	Vinorelbina IPS, 10 mg/mL 1 vial 1 mL	4,26 €	2,73 €	2,73 €
	Vinorelbina IPS, 10 mg/mL 1 vial 1 mL	21,34 €	13,67 €	13,67 €

*Deducción del 7,5%; ¥ Deducción del 15%; † Deducción del 4% (medicamento huérfano)

De ellos, 19 (47,5%) eran terapias de 1ª línea de tratamiento, las otras 21 eran terapias indicadas a partir de 2ª línea de tratamiento.

Un 27,5% (n=11) de los regímenes evaluados no incluían información sobre mediana de SG o mediana de SLP. En tres[53,56,59] de los seis casos sin dato de mediana de SG, si se incluía el valor de hazard ratio para ese parámetro. En cuatro[31,34,57,60] de los cinco esquemas sin datos de SLP, la publicación incluía dato de TTP, que se asumieron como equiparables a SLP para el cálculo de la RCEI en €/mes de SLP adicional. La terapia restante sin dato de SLP, incluía únicamente el valor de hazard ratio para la SLP.

La tabla 3 recoge los meses de SG y SLP o TTP de cada esquema oncológico considerado y su correspondiente comparador en el ensayo clínico, con el valor hazard ratio estimado en cada caso. La SG osciló entre 5,3 y 33,3 meses para las 34 terapias que incluían esa información en la publicación del ensayo clínico, con valores de hazard ratio respecto a los correspondientes comparadores de entre 0,49 y 1,15 para los 37 esquemas con ese dato. La SLP osciló entre 1,5 y 12,4 meses para las 39 terapias en las que se reportó este dato (incluyendo los cuatro esquemas con TTP en lugar de SLP), con valores de hazard ratio respecto al comparador de 0,33 a 1,52.

En la tabla 4, se muestran las diferencias incrementales en SG, SLP y costes, así como el resultado de la RCEI expresada como coste por mes de SG adicional y/o coste por mes de SLP adicional obtenido con los esquemas oncológicos evaluados respecto a los comparadores de los ensayos clínicos fase III identificados para la correspondiente indicación, en función de la información recogida en las publicaciones de dichos estudios.

Al calcular la diferencia incremental de supervivencia entre los esquemas oncológicos y sus comparadores se obtuvieron valores que oscilaron desde -1,9 meses (bevacizumab+gemcitabina+carboplatino vs gemcitabina+carboplatino en 2ª línea de tratamiento del cáncer de ovario)[27] a 4,7 meses (bevacizumab+IFL vs IFL en 1ª línea de cáncer colorrectal metastásico)[43] para la SG y desde -0,8 meses (sorafenib como terapia de 1ª línea del carcinoma hepatocelular)[57] a 8,3 meses para SLP (pazopanib para tratamiento en 1ª línea del carcinoma de células renales)[52]. Los valores negativos obtenidos, indican que el comparador aportaba mayor SG o SLP que el esquema oncológico evaluado.

La ausencia de valores de la RCEI en algunos casos se debe a ausencia de información de SG o SLP en las publicaciones seleccionadas (datos no disponibles) o a imposibilidad metodológica, es decir, la diferencia incremental entre el esquema oncológico y el comparador del ensayo clínico era nula (igual a cero) o menor que cero, lo que impidió aplicar la fórmula de cálculo establecida.

Esto sucedió en nueve de las 40 terapias (22,5%) para el cálculo de la RCEI en meses de SG y en cinco (12,5%) para el cálculo de la RCEI en meses de SLP.

Los valores de RCEI oscilaron entre 2.142,57 €-60.996,37 € por cada mes de SG adicional y entre 2.102,541 €-661.845,27 € por cada mes de SLP adicional.

Entre las diecinueve terapias de 1ª línea de tratamiento los RCEI por cada mes de SG adicional variaron de 2.699 € a 33.212 €, correspondientes a trastuzumab+anastrozol vs anastrozol[46] y a bevacizumab+paclitaxel vs paclitaxel[58], ambas en cáncer de mama, respectivamente.

Para las veintiuna terapias de 2ª línea la variación del RCEI por mes de SG adicional fue entre 2.142 € (DLP vs vinorelbina o mitomicinaC+vinblastina)[47] y 60.996 € (lapatinib+capecitabina vs capecitabina)[30], ambos esquemas para tratamiento del cáncer de mama.

Las RCEI por mes de SLP adicional se incluyeron en el rango de 2.471 € (pazopanib vs placebo en carcinoma de células renales)[52] y 29.899 € (erlotinib+gemcitabina vs gemcitabina en cáncer de páncreas)[61] para las terapias de 1ª línea, y en el rango de 2.102 € (sunitinib vs placebo en GIST)[56] y 661.845 € (ipilimumab vs vacuna péptido gp100 en melanoma)[68] para las de 2ª línea.

Discusión

A pesar de los progresos conseguidos en las tasas de supervivencia del cáncer, existen áreas de mejora en relación al manejo de pacientes oncológicos que abarcan prevención y diagnóstico además del tratamiento terapéutico, a las que tanto investigadores, clínicos como gestores pueden contribuir con las decisiones adoptadas.

Diversos autores han evidenciado la necesidad de desarrollar evaluaciones económicas adicionales a las actualmente disponibles, sobre intervenciones dirigidas a enfermedades oncológicas, incluyendo el análisis tanto de nuevos fármacos[9] como de las tecnologías emergentes en el área de genómica que están desarrollándose en esta área[69].

El presente análisis no pretende establecer con precisión la eficiencia de las terapias oncológicas en España, sino más bien proporcionar estimadores del coste por cada mes de supervivencia (SG o SLP) adicional conseguido con ellas, que puedan servir tanto de aliciente para análisis más pormenorizados y exhaustivos, como de punto de partida de una reflexión ineludible sobre la disponibilidad a pagar implícita que implica la administración de estos esquemas.

En oncología, la SG es el parámetro asociado a mayor relevancia clínica dado que es el objetivo final y supone una medida exenta de sesgo de evaluación. Sin embargo, la interpretación de la SG en terapias enfocadas como 1ª línea de tratamiento puede verse alterada por diversos factores, como la disponibilidad de tratamientos posteriores, y la existencia de cambios de terapias[70]. La SLP puede remplazar a la SG en determinadas situaciones, como es el caso de tumores metastásicos, en la valoración de los beneficios clínicos[70].

Tabla 3. *Resultados de supervivencia (SG y SLP) de los esquemas oncológicos y los comparadores*

TUMOR	Esquema terapéutico	Comparador	SG (meses)			SLP/TTP (meses)		
			Esquema	Comparador	HR	Esquema	Comparador	HR
		1ª LÍNEA						
CABEZA Y CUELLO	Cetuximab+platino+fluorouracilo[67] *Duración de tratamiento (mediana):* 18 semanas de cetuximab, 15 semanas de cisplatino (67%) o 18 semanas de carboplatino (33%) y 17 semanas de fluorouracilo	Platino+fluorouracilo *Duración de tratamiento (mediana):* 12 semanas de cisplatino (61%) o 13 semanas de carboplatino (39%) y 13 semanas de fluorouracilo	10,1	7,4	0,80	5,6	3,3	0,54
CÉLULAS RENALES	Bevacizumab+IFN alfa-2a[35,36] *Duración de tratamiento (mediana):* 42 semanas de bevacizumab y 34 semanas de IFN	Placebo+IFN alfa-2a *Duración de tratamiento (mediana):* 27 semanas de IFN	23,3[35]	21,3[35]	0,91[35]	10,2[36]	5,4[36]	0,63[36]
	Pazopanib[52] *Duración de tratamiento (mediana):* 7,4 meses*	Placebo	ND	ND		11,1	2,8	0,40
	Sunitinib[50] *Duración de tratamiento (mediana):* 11 meses	IFN alfa-2a *Duración de tratamiento (mediana):* 4 meses	26,4	21,8	0,82	11,0	5,0	0,54
	Temsirolimus[42] *Duración de tratamiento (mediana):* 17 semanas	IFN alfa-2a *Duración de tratamiento (mediana):* 8 semanas	10,9	7,3	0,73	3,8	1,9	ND
COLO-RRECTAL	Bevacizumab+irinotecan+ fluororuracil+ leucovorina[43] *Duración de tratamiento (mediana):* 40,4 semanas	Placebo+irinotecan+fluorouracil+leucovorín *Duración de tratamiento (mediana):* 27,6 semanas	20,3	15,6	0,66	10,6	6,2	0,54
	Bevacizumab+FOLFOX4[51] *Duración de tratamiento (mediana):* 12 ciclos	FOLFOX4 *Duración de tratamiento (mediana):* 12 ciclos	21,2	20,3	0,94	9,4	8,6	0,89
	Cetuximab+FOLFIRI[54] *Duración de tratamiento (mediana):* 25 semanas de cetuximab y 26 semanas de FOLFIRI	FOLFIRI *Duración de tratamiento (mediana):* 25,7 semanas	19,9	18,6	0,93	8,9	8,0	0,85
ADENO-CARCI-NOMA GÁSTRICO	Trastuzumab+quimioterapia[28] *Duración de tratamiento (mediana):* 8 ciclos	Quimioterapia	13,8	11,1	0,74	6,7	5,5	0,71
CARCI-NOMA HEPATO-CELULAR	Sorafenib[57] *Duración de tratamiento (mediana):* 5,3 meses	Placebo	10,7	7,9	0,69	4,1¥	4,9¥	1,08¥
MAMA	Bevacizumab+paclitaxel[58] *Duración de tratamiento (mediana):* 7,1 meses de terapia combinada y 3,7 meses adicionales de bevacizumab en monoterapia	Paclitaxel *Duración de tratamiento (mediana):* 5,1 meses	26,7	25,2	0,88	11,8	5,9	0,60

Tabla 3. *Resultados de supervivencia (SG y SLP) de los esquemas oncológicos y los comparadores* (continuación)

TUMOR	Esquema terapéutico	Comparador	SG (meses)			SLP/TTP (meses)		
			Esquema	Comparador	HR	Esquema	Comparador	HR
	Bevacizumab+capecitabina[59] *Duración de tratamiento (mediana):* 11,2 ciclos de bevacizumab y 10,3 ciclos de capecitabina	Placebo+capecitabina *Duración de tratamiento (mediana):* 8,7 ciclos	ND	ND	0,85	8,6	5,7	0,69
	Lapatinib+letrozol[44] *Duración de tratamiento (mediana):* 40 semanas	Placebo+letrozol *Duración de tratamiento (mediana):* 38 semanas	33,33	2,3	0,74	8,2	3,0	0,71
	Trastuzumab+paclitaxel[60] *Duración de tratamiento (mediana):* 36 dosis de trastuzumab	Paclitaxel	22,1	18,4	0,80	6,9¥	3,0¥	0,38¥
	Trastuzumab+anastrozol[46] *Duración de tratamiento (mediana):* 25 infusiones de trastuzumab y 189 dosis de anastrozol	Anastrozol *Duración de tratamiento (mediana):* 98 dosis	28,5	23,9	ND	4,80	2,40	0,63
	Doxorrubicina liposomal+ ciclofosfamida[31] *Duración de tratamiento (mediana):* 5,7 meses	Epirubicina+ciclofosfamida *Duración de tratamiento (mediana):* 4,4 meses	18,3	16,0	1,15	7,7¥	5,6¥	1,52¥
PÁNCREAS	Erlotinib+gemcitabina[61] *Duración de tratamiento (mediana):* ND, se calculó con SLP	Placebo+gemcitabina *Duración de tratamiento (mediana):* ND, se calculó con SLP	6,2	5,9	0,82	3,8	3,6	0,77
PULMÓN	Bevacizumab+paclitaxel+ carboplatino[64] *Duración de tratamiento (mediana):* 7 ciclos de bevacizumab y 6 ciclos de paclitaxel y carboplatino	Paclitaxel+carboplatino *Duración de tratamiento (mediana):* 5 ciclos	12,3	10,3	0,79	6,2	4,5	0,66
	Pemetrexed+cisplatino[66] *Duración de tratamiento (mediana):* 5 ciclos	Cisplatino+gemcitabina *Duración de tratamiento (mediana):* 5 ciclos	10,3	10,3	0,94	4,8	5,1	1,04
		2ª LÍNEA						
CÉLULAS RENALES	Everolimus+BSC[49] *Duración de tratamiento (mediana):* 141 días	Placebo+BSC	14,8	14,4	0,87	4,9	1,9	0,33
	Pazopanib[52] *Duración de tratamiento (mediana):* 7,4 meses*	Placebo	ND	ND		7,4	4,2	0,54
	Sorafenib[37] *Duración de tratamiento (mediana):* 23 semanas	Placebo	19,3	15,9	0,77	5,5	2,8	0,44

Tabla 3. *Resultados de supervivencia (SG y SLP) de los esquemas oncológicos y los comparadores* (continuación)

TUMOR	Esquema terapéutico	Comparador	SG (meses)			SLP/TTP (meses)		
			Esquema	Comparador	HR	Esquema	Comparador	HR
COLO-RRECTAL	Bevacizumab+FOLFOX4[40] *Duración de tratamiento (mediana):* 10 ciclos	FOLFOX4 *Duración de tratamiento (mediana):* 7 ciclos	12,9	10,8	0,75	7,3	4,7	0,61
	Cetuximab+irinotecan[34] *Duración de tratamiento (mediana):* 18 infusiones	Cetuximab *Duración de tratamiento (mediana):* 7 infusiones	8,6	6,9	0,91	4,1¥	1,5¥	0,54¥
	Cetuximab+BSC[45] *Duración de tratamiento (mediana):* 8,1 semanas	BSC	6,1	4,6	0,77	ND	ND	0,68
	Panitumumab+BSC[53] *Duración de tratamiento (mediana):* ND, calculado con SLP	BSC	ND	ND	1,00	1,9	1,7	0,54
	Panitumumab+FOLFIRI[55] *Duración de tratamiento (mediana):* 9 ciclos de panitumumab y 10 ciclos de FOLFIRI en pacientes con genKRASwild-type y 8 ciclos de panitumumab y 9 ciclos de FOLFIRI en pacientes con gen KRAS mutado	FOLFIRI *Duración de tratamiento (mediana):* 8 ciclos	14,5	12,5	0,85	5,9	3,9	0,73
GIST	Sunitinib[56] *Duración de tratamiento (mediana):* 56 días	Placebo	ND	ND	0,49	5,5	1,4	0,33
MAMA	Lapatinib+capecitabina[30,39] *Duración de tratamiento (mediana):* ND, se calculó con SLP	Capecitabina *Duración de tratamiento (mediana):* ND, se calculó con SLP	15,6[30]	15,3[30]	0,78[30]	8,4[39]	4,1[39]	0,47[39]
	DLP[47] *Duración de tratamiento (mediana):* 66 días	Vinorelbina o mitomicina C+vinblastina *Duración de tratamiento (mediana):* 57 días de vinorelbina (85,43%) y 71 días de mitomicina C+vinblastina (14,57%)	10,4	9,0	1,07	2,90	2,50	1,26
OVARIO	Trabectedina+DLP[48] *Duración de tratamiento (mediana):* 6 ciclos	DLP *Duración de tratamiento (mediana):* 5 ciclos	ND	ND		7,3	5,8	0,79
	Bevacizumab+gemcitabina+carboplatino[27] *Duración de tratamiento (mediana):* 12 ciclos de bevacizumab y 6 ciclos de gemcitabina y carboplatino	Gemcitabina+carboplatino *Duración de tratamiento (mediana):* 6 ciclos de gemcitabina y carboplatino	33,3	35,2	ND	12,4	8,4	0,48

Tabla 3. *Resultados de supervivencia (SG y SLP) de los esquemas oncológicos y los comparadores* (continuación)

TUMOR	Esquema terapéutico	Comparador	SG (meses)			SLP/TTP (meses)		
			Esquema	Comparador	HR	Esquema	Comparador	HR
PRÓSTATA	Cabazitaxel[62] *Duración de tratamiento (mediana):* 6 ciclos	Mitoxantrona *Duración de tratamiento (mediana):* 4 ciclos	15,1	12,7	0,70	2,8	1,4	0,74
	Abiraterona[38,63] *Duración de tratamiento (mediana):* 8 meses	Placebo	15,8[38]	11,2[38]	0,74[38]	5,6[63]	3,6[63]	0,67[63]
PULMÓN	Erlotinib[65] *Duración de tratamiento (mediana):* ND, se calculó con SLP	Placebo	6,7	4,7	0,70	2,2	1,8	0,61
	Erlotinib+quimioterapia[33] *Duración de tratamiento (mediana):* ND, se calculó con SLP	Quimioterapia *Duración de tratamiento (mediana):* 2 ciclos de docetaxel (52,49%) y 3 ciclos de pemetrexed (47,51%)	5,3	5,5	0,96	1,6	2,2	1,19
	Pemetrexed[41] *Duración de tratamiento (mediana):* 4 ciclos	Docetaxel *Duración de tratamiento (mediana):* 4 ciclos	8,3	7,9	0,99	2,9	2,9	0,97
	Pemetrexed+BSC[32] *Duración de tratamiento (mediana):* 5 ciclos	Placebo+BSC	13,4	10,6	0,79	4,0	2,0	0,60
VEJIGA	Vinflunina[29] *Duración de tratamiento (mediana):* 9,5 semanas	Placebo	6,9	4,6	0,88	3,0	1,5	ND
MELA-NOMA	Ipilimumab[68] *Duración de tratamiento (mediana):* ND, se calculó con SLP	Placebo+vacuna péptido gp100	10,1	6,4	0,66	2,9	2,8	ND

BSC: Best supportive care; DLP: Doxorrubicina liposomal pegilada; IFN: Interferón; HR: Hazard ratio; ND: No disponible; SG: Supervivencia global; SLP: Supervivencia libre de progresión; TTP: Tiempo hasta progresión.

*Duración de tratamiento para el total de la muestra de 1ª y 2ª línea, ya que la publicación o proporciona dato desagregado de duración promedio para cada uno de los grupos evaluados (1ª y 2ª línea)

¥ Referido a TTP

Tabla 4. *Resultados de supervivencia y coste incrementales de los esquemas oncológicos respecto al comparador*

Localización	Esquema	Comparador	Meses de SG incremental	Meses de SLP/TTP incremental	Coste incremental (€)	RCEI (€/mes de SG adicional)	RCEI (€/mes de SLP/TTP adicional)
1ª LÍNEA							
Cabeza y cuello	Cetuximab+platino+fluorouracilo[67]	Platino+ fluorouracilo	2,7	2,3	14.849,60	5.499,85	6.456,35
Células renales	Bevacizumab+IFN alfa-2a[35,36]	Placebo+IFN alfa-2a	2,0	4,8	46.716,90	23.358,45	9.732,69
	Pazopanib[52]	Placebo	ND	8,3	20.512,40	ND	2.471,37
	Sunitinib[50]	IFN alfa-2a	4,6	6,0	32.832,41	7.137,48	5.472,07
	Temsirolimus[42]	IFN alfa-2a	3,6	1,9	12.608,62	3.502,39	6.636,11
Colorrectal	Bevacizumab+irinotecan+ fluororuracil +leucovorina[43]	Placebo+irinotecan +fluorouracil +leucovorín	4,7	4,4	22.123,98	4.707,23	5.028,18
	Bevacizumab+FOLFOX4[51]	FOLFOX4	0,9	0,8	12.846,27	14.273,63	16.057,84
	Cetuximab+FOLFIRI[54]	FOLFIRI	1,3	0,9	20.304,65	15.618,96	22.560,73
Adenocarcinoma gástrico	Trastuzumab+quimioterapia[28]	Quimioterapia	2,7	1,2	12.902,09	4.778,55	10.751,74
Carcinoma hepatocelular	Sorafenib[57]	Placebo	2,8	-0,8	18.832,37	6.725,85	NA
Mama	Bevacizumab+paclitaxel[58]	Paclitaxel	1,5	5,9	49.818,29	33.212,19	8.443,78
	Bevacizumab+capecitabina[59]	Placebo+capecitabina	ND	2,9	33.350,58	ND	11.500,20
	Lapatinib+letrozol[44]	Placebo+letrozol	1,0	5,2	22.544,99	22.544,99	4.335,58
	Trastuzumab+paclitaxel[60]	Paclitaxel	3,7	3,9	17.492,34	4.727,66	4.485,22
	Trastuzumab+anastrozol[46]	Anastrozol	4,6	2,4	12.471,01	2.699,35	5.173,75
	Doxorrubicina liposomal +ciclofosfamida[31]	Epirubicina+ ciclofosfamida	2,3	2,1	16.449,57	7.151,99	7.833,13
Páncreas	Erlotinib+gemcitabina[61]	Placebo+ gemcitabina	0,3	0,2	5.979,87	18.120,81	29.899,34
Pulmón	Bevacizumab+paclitaxel+carboplatino[64]	Paclitaxel+ carboplatino	2,0	1,7	23.028,88	11.514,44	13.546,40
	Pemetrexed+cisplatino[66]	Cisplatino+ gemcitabina	0,0	-0,3	8.9901,56	NA	NA
2ª LÍNEA							
Células renales	Everolimus+BSC[49]	Placebo+BSC	0,4	3,0	18.878,38	46.679,96	6.292,79
	Pazopanib[52]	Placebo	ND	3,2	20.512,40	ND	6.410,13
	Sorafenib[37]	Placebo	3,4	2,7	18.818,34	5.534,81	6.969,76
Colorrectal	Bevacizumab+FOLFOX4[40]	FOLFOX4	2,1	2,6	22.102,63	10.525,06	8.501,01
	Cetuximab+irinotecan[34]	Cetuximab	1,7	2,6	9.339,57	5.493,86	3.592,14
	Cetuximab+BSC[45]	BSC	1,5	ND	6.894,66	4.596,44	ND
	Panitumumab+BSC[53]	BSC	ND	0,2	6.229,81	ND	38.650,26
	Panitumumab+FOLFIRI[55]	FOLFIRI	2,0	2,0	13.467,92	6.733,96	6.733,96
GIST	Sunitinib[56]	Placebo	ND	4,2	8.762,89	ND	2.102,54
Mama	Lapatinib+capecitabina[30,39]	Capecitabina	0,3	4,3	18.298,91	60.996,37	4.255,56
	DLP[47]	Vinorelbina o mitomicina C+vinblastina	1,4	0,4	2.999,59	2.142,57	7.498,98
Ovario	Trabectedina+DLP[48]	DLP	ND	1,5	20.047,23	ND	13.364,82
	Bevacizumab+gemcitabina+carboplatino[27]	Gemcitabina +carboplatino	-1,9	4,0	35.304,05	NA	8.826,01
Próstata	Cabazitaxel[62]	Mitoxantrona	2,4	1,4	17.564,85	7.318,69	12.546,32
	Abiraterona[38,63]	Placebo	4,6	2,0	25.495,47	5.542,49	12.747,73
Pulmón	Erlotinib[65]	Placebo	2,0	0,4	5.073,97	2.536,98	12.684,91
	Erlotinib+quimioterapia[33]	Quimioterapia	-0,2	-0,5	562,22	NA	NA
	Pemetrexed[41]	Docetaxel	0,4	0,0	6.737,21	16.843,03	NA
	Pemetrexed+BSC[32]	Placebo+BSC	2,8	2,0	9.890,75	3.532,41	4.945,38
Vejiga	Vinflunina[29]	Placebo	2,3	1,5	5.679,53	2.469,36	3.786,35
Melanoma	Ipilimumab[68]	Vacuna péptido Gp100	3,7	0,1	66.184,53	17.887,71	661.845,27

BSC: Best supportive care; DLP: Doxorubicina liposomal pegilada; IFN: Interferón; NA: No aplicable; ND: No disponible; RCEI: Relación coste-eficacia incremental; SG: Supervivencia global; SLP: Supervivencia libre de progresión; TTP: Tiempo hasta progresión

La situación actual de crisis global requiere un proceso de reflexión de todos los agentes involucrados (desde la industria farmacéutica, autoridades sanitarias, sociedades científicas, decisores sobre aspectos de accesibilidad y financiación, gestores de organismos sanitarios, hasta el personal sanitario e incluso los pacientes), sobre la futura sostenibilidad del sistema público sanitario en España tal y como lo conocemos.

Las medidas de contención del gasto exigidas por la actual coyuntura económica, deberían idealmente realizarse sin restricción del acceso de los pacientes a las terapias consideradas más eficaces, pero resulta indiscutible que la adopción de medidas que optimicen la distribución de los recursos supondrá un beneficio social a medio y largo plazo. La evaluación económica de tecnologías sanitarias mediante herramientas como los análisis coste-efectividad proporciona información que puede servir de orientación a los agentes responsables de decisiones relacionadas con la incorporación de medicamentos al arsenal terapéutico frente a una enfermedad.

En España no existe un umbral de eficiencia oficialmente establecido, aunque tradicionalmente y recientemente constatado por Rodriguez-Barrios y cols[8] se emplea el valor de 30.000 € por año de vida ganado estimado por Sacristán y cols en el año 2002[71], en la mayoría de las publicaciones referidas a España.

La Organización Mundial de la Salud durante su propuesta de clasificación de la relación coste-efectividad en función de la renta per cápita estimó, en valores de 2005, que para los países de la zona europea donde se integraría España[72] los umbrales que podrían establecerse serían 30.439$ para medidas altamente coste-efectivas y 31.318$ para medidas coste-efectivas.

La interpretación de los resultados del presente análisis, tal y como se ha mencionado previamente, debe entenderse como una aproximación a la eficiencia de los esquemas oncológicos y en cualquier caso debe ir acompañada de la consideración de una serie de limitaciones.

La principal limitación debe entenderse derivada de la consideración únicamente del coste farmacológico de los esquemas oncológicos, aunque algunas terapias podrían asociarse con costes adicionales para el sistema sanitario como los derivados de su administración, monitorización o manejo de acontecimientos adversos sufridos por el paciente a consecuencia de la medicación. La aproximación elegida para el análisis, considerando solo el coste farmacológico, pretende igualar los resultados de los diferentes esquemas evaluados.

Con objeto de homogeneizar la metodología, para el cálculo del coste de aquellos medicamentos que se administran en función de las características antropométricas de los pacientes, se optó por definir un perfil de paciente promedio; sin embargo cabe destacar que algunas de las terapias evaluadas están indicadas en tumores que afectan a un segmento de la población que podría no estar representado por dicho perfil. Para el caso del cáncer de ovario y el cáncer de mama que afectan a población femenina se utilizaron valores de peso y superficie corporal menores, con intención de contrarrestar el efecto de estos parámetros en los resultados de coste.

También es importante mencionar el hecho de que el coste se ha estimado sin contemplar descuentos de ningún tipo en los PVL de los fármacos, aunque es habitual que algunos de ellos sean adquiridos por los hospitales a un precio menor del máximo establecido. Si se aplica al PVL la deducción (7,5%, 15% o 4%) especificada en el RD 8/2010[15], a pesar de ser una medida, en principio, de carácter temporal. Los resultados obtenidos reflejan, por tanto, un valor menor del que se obtendría si las mencionadas deducciones dejarán de estar vigentes.

Además, en algunos casos, el coste farmacológico puede incluir un cierto sesgo, ya que al haberse calculado en base al número de ciclos o administraciones finales recibidos por los pacientes de cada estudio, penaliza las terapias que al ser más efectivas, conllevan mayor supervivencia y por tanto mayor número de administraciones, lo que suele asociarse principalmente a los esquemas evaluados, más que a los comparadores. El efecto final de este sesgo se traduciría en un incremento de la RCEI. Este hecho, junto al anteriormente mencionado del PVL utilizado, hace que los valores obtenidos pueden considerarse derivados de una postura conservadora en cuanto al concepto de coste. Debido a la amplia diversidad de información entre los estudios localizados se optó por considerar que todos los pacientes cumplían con la dosificación inicial establecida, aunque en algunos casos el protocolo incluía la posibilidad de reducciones de dosis por problemas de tolerancia principalmente.

Por otra parte, los ensayos clínicos revisados abarcan tanto tratamientos en pacientes naïve (primera línea) como en pacientes previamente tratados, lo que obliga a extremar las precauciones si se pretende realizar una comparación entre los estimadores de RCEI obtenidos para los diferentes esquemas evaluados.

La decisión sobre financiación y selección posterior de un medicamento, viene determinada, además de por la RCEI, por el número de pacientes susceptibles de recibir el tratamiento, factores que repercutirán en el impacto presupuestario final. En el presente análisis se incluyen esquemas oncológicos para tumores con muy diferente prevalencia, incluso algunos con calificación de medicamentos huérfanos, por estar indicados en tumores que cumplen requisitos de enfermedad rara (en Europa aquellas con prevalencia < 5 por 10.000 habitantes)[73,74].

El tratamiento del cáncer está evolucionando e incrementando su complejidad debido a los continuos avances en el conocimiento de las patologías y a la disponibilidad de nuevas opciones terapéuticas, más efectivas, y a menudo asociadas a un mayor coste[4,75]. En la actualidad uno de los focos del debate, se centra en el valor real de las mejoras en la efectividad (en términos de supervivencia) proporcionadas por estos nuevos fármacos, ya que

comparados con otros tratamientos existentes, las mejoras en supervivencia que aportan los medicamentos oncológicos enfocados a pacientes con enfermedad metastásica terminal pueden considerarse relativamente pequeñas[76,77].

A la vista de los resultados obtenidos, resulta curioso comprobar que según las condiciones del ensayo clínico, algunos de los esquemas terapéuticos no se asocian con ganancias en términos de supervivencia (SG y/o SLP) respecto a los comparadores incluidos en esos ensayos. La demostración de la hipótesis de no inferioridad, aunque no exenta de controversia, es habitualmente aceptada bajo el punto de vista clínico[78]. La autorización de un fármaco en base a esta hipótesis, supone incrementar el arsenal terapéutico del clínico para tratar una patología, con el considerable aumento de posibilidades de beneficio para los pacientes. Sin embargo, deberíamos reflexionar sobre el coste extra que supone la administración de una terapia autorizada sin demostrar superioridad, sino únicamente no inferioridad de resultados, o superioridad en base a diferencias estadísticamente significativas pero difíciles de traducir a supervivencia real en la práctica clínica[79].

La dispersión de los valores de RCEI estimados, despierta la sensación de existencia de disparidad de criterios en el momento de decisión de precio y financiación de las terapias. Valorando el continuo avance existente en el campo de la oncología, merece la pena plantearse la posible necesidad de realizar revaluaciones económicas de medicamentos ya comercializados, debido a que la disponibilidad de nuevas opciones puede asociarse a una modificación de las condiciones que conduzcan a que un determinado fármaco no cumpla con los criterios de eficiencia que se exigen a estas nuevas terapias. Las revaluaciones deberían, además, integrar análisis de impacto presupuestario, especialmente en el caso de aprobación de indicaciones que conlleven un aumento significativo del número de pacientes susceptibles de beneficiarse de determinadas terapias.

La existencia, en España, de diecisiete Comunidades Autónomas, todas ellas con capacidad para desarrollar sus propios planes de salud y gestionar sus presupuestos, hace que la introducción de nuevas tecnologías sanitarias no sea únicamente una decisión central a nivel del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. La intervención de las autoridades regionales se traduce en diferencias significativas a nivel del acceso de los pacientes a estas nuevas tecnologías, lo que cuestiona el principio de equidad a nivel nacional, particularmente en terapias focalizadas al tratamiento de un área tan sensible como es el cáncer[1].

Existe una amplia variabilidad en la metodología para la realización de análisis coste-efectividad, por lo que es frecuente encontrar en la literatura médica una extensa variedad de diseños y aproximaciones metodológicas. En vista de la heterogeneidad presente entre los estudios en cuanto a la características de la población evaluada incluso en los estudios en las mismas patologías, al diseño y a la presentación de los resultados obtenidos (en términos de costes y beneficios en salud) resulta extremadamente difícil realizar comparaciones entre diversos análisis coste-efectividad incluso entre los realizados para el mismo entorno[4].

Aunque la existencia de un umbral de eficiencia explícito podría en algunos casos facilitar la decisión sobre la financiación pública de los medicamentos, no se puede obviar la existencia y necesidad de respeto a otros principios como equidad y justicia, que deben formar parte del proceso, para que la decisión final aúne criterios democráticos[80]. Además algunos autores han evidenciado la necesidad, por diversas razones, de modificar los umbrales existentes en otros países de nuestro entorno, tanto en el sentido de objetivizarlos como de flexibilizarlos[81] y de buscar fórmulas alternativas de gestión económica que introduzcan el concepto de «patient Access» como son las estrategias de adjudicación de precio basado en el valor del producto (Value Based Pricing, VBP). La implementación de estos procesos, incluyen entre otros aspectos la financiación de medicamentos no a la totalidad de la población englobada en la indicación, sino a determinados subgrupos de pacientes en los que la terapia resulte ser más eficiente[70,82,83].

Los análisis económicos en el campo de la oncología constituyen una valiosa herramienta para gestores y proveedores de servicios para el proceso de incorporación de las terapias emergentes a la cartera de servicios. El objetivo de la evaluación económica es comparar diversas alternativas de actuación en términos de sus costes y efectos sobre la salud, no sólo como referencia para escoger entre dos o más alternativas dirigidas a una misma condición clínica sino también para priorizar entre intervenciones diferentes para diferentes condiciones[84]. En la actualidad, dicho acceso depende cada vez menos del libre criterio médico en el momento de la prescripción, y está más condicionado por el abanico de opciones disponibles. En este punto, los farmacéuticos hospitalarios pasan a ser un eslabón clave de la cadena. La existencia de grupos de trabajo especializados en áreas terapéuticas, como es el caso de GEDEFO (Grupo Español para el desarrollo de la Farmacia Hospitalaria) dentro de la Sociedad de Farmacia Hospitalaria, avalan el interés de la comunidad científica en asegurar el comentado acceso de los pacientes a terapias seguras y eficaces.

Los resultados del presente trabajo, intentan servir de ayuda en la evaluación de la eficiencia de las terapias oncológicas en la situación actual en España, así como alentar la creación de criterios homogéneos y concretos en materia de evaluación económica de terapias frente al cáncer.

Conflicto de intereses

IO, MGB y MAC son empleados de PORIB, una consultora especializada en evaluación económica de tecnologías sanitarias que ha realizado este trabajo con el apoyo financiero no condicionado de Eisai Farmaceutica SA.

CF, MQG y MAS declaran haber colaborado en este proyecto de manera totalmente independiente, sin haber recibido compensación ni económica, ni de otra naturaleza derivada de su participación.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los revisores de Farmacia Hospitalaria, los comentarios aportados durante la revisión del manuscrito.

Bibliografía

1. Camps C, Caballero C, Sirera R, Blasco A, Cayuela D, Gil M, et al. Can the Spanish care system assume the new costs of medications against cancer? Clin Transl Oncol. 2008;10(2):96-101.
2. Cabanes A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2009. Disponible en: URL: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/epicancerjunio2009.pdf (acceso 30 enero 2013).
3. Kris MG, Benowitz SI, Adams S, Diller L, Ganz P, Kahlenberg MS, et al. Clinical cancer advances 2010: annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 2010;28(36):5327-47.
4. Foster TS, Miller JD, Boye ME, Blieden MB, Gidwani R, Russell MW. The economic burden of metastatic breast cancer: a systematic review of literature from developed countries. Cancer Treat Rev. 2011;37(6):405-15.
5. Catalá-López F, García-Altés A. Evaluación económica de intervenciones sanitarias en España durante el periodo 1983-2008. Rev Esp Salud Publica. 2010;84(4):353-69.
6. Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. BOE de 24 de Abril de 2012:98. Disponible en: URL: http://www.boe.es/boe/dias/2012/04/24/pdfs/BOE-A-2012-5403.pdf (acceso 30 enero 2013).
7. Real Decreto-ley 9/2011, de 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. BOE de 20 de Agosto de 2011:200. Disponible en: URL: http://www.boe.es/boe/dias/2011/08/20/pdfs/BOE-A-2011-14021.pdf (acceso 30 enero 2013).
8. Rodríguez Barrios JM, Pérez Alcántara F, Crespo Palomo C, González García P, Antón De Las Heras E, Brosa Riestra M. The use of cost per life year gained as a measurement of cost-effectiveness in Spain: a systematic review of recent publications. Eur J Health Econ 2012;13(6):723-40. DOI: 10.1007/s10198-011-0326.
9. Catalá-López F, García-Altés A, Álvarez-Martín E, Gènova-Maleras R, Morant-Ginestar C, Arana E. Evaluación económica de intervenciones en enfermedades oncológicas en España: revisión sistemática y análisis comparativo. Farm Hosp. 2012;36(3):141-7.
10. Prieto L, Sacristán JA, Antoñanzas F, Rubio-Terrés C, Pinto JL, Rovira J; Grupo ECOMED. Análisis coste-efectividad en la evaluación económica de intervenciones sanitarias. Med Clin (Barc). 2004;122(13):505-10.
11. Organización Mundial de la Salud. CHOosing Interventions that are Cost Effective (WHO-CHOICE). Disponible en: URL: http://www.who.int/choice/costs/CER_levels/en/index.html (acceso 25 enero 2013).
12. FDA. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Guidance for Industry Clinical Trail Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Disponible en: URL: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071590.pdf (acceso 12 diciembre 2012).
13. Real Decreto-ley 4/2010, de 26 de marzo, de racionalización del gasto farmacéutico con cargo al Sistema Nacional de Salud. BOE de 27 de marzo de 2010;75. Disponible en: http://www.boe.es/boe/dias/2010/03/27/pdfs/BOE-A-2010-5030.pdf (acceso 30 enero 2013).
14. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos 2010 Catálogo de Medicamentos. Consejo Plus. Madrid. Disponible en: http://www.portalfarma.com.
15. Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. BOE de 24 de Mayo 2010:126. Disponible en: URL: http://www.boe.es/boe/dias/2010/05/24/pdfs/BOE-A-2010-8228.pdf (acceso 6 noviembre 2012).
16. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Notas Informativas. Relación informativa de medicamentos afectados por las deducciones establecidas en el Real Decreto Ley 8/2010 de 20 de Mayo por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. Listado de medicamentos afectados (Octubre 2012). Disponible en: URL: http://www.msc.es/profesionales/farmacia/notasInfor.htm (acceso 25 octubre 2012).
17. NHS. National Health System. The Health and Social Care Information Centre. Use of NICE appraised medicines in the NHS in England – 2010 and 2011, Experimental statistics. Disponible en: URL: http://www.ic.nhs.uk/webfiles/publications/007_Primary_Care/Prescribing/NICE_Appraised_2010-11/Use_of_NICE_appr_meds_NHS_Eng_2010_2011_rep.pdf (acceso 12 diciembre 2012).
18. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Atlas de la Sanidad en España. Talla y peso medio según grupo de edad y sexo. Disponible en: URL: http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/atlas/atlasDatos.html (acceso 25 enero 2013).
19. Dooley MJ, Poole SG, Rischin D, Webster LK. Dosificación de carboplatino: sesgo por sexos y estimaciones inexactas del porcentaje de filtración glomerular. European Journal of Cancer (Ed. Española) 2002;2:125-32.
20. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2009;373(9669):1097-104.
21. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. J Clin Oncol. 2005;23(31):7794-803.
22. Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W; Doxil Study 30-49 Investigators. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2004;95(1):1-8.
23. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). J Clin Oncol. 2011;29(21):2866-74.
24. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE) a phase 3 open-label randomized study. Lancet. 2011;377(9769):914-23.
25. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med. 2011;364(26):2507-16.

26. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. J Clin Oncol. 2010;28(31):4697-705.
27. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. J Clin Oncol. 2012;30(17):2039-45.
28. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2010;376(9742): 687-97.
29. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. J Clin Oncol. 2009;27(27):4454-61.
30. Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. Breast Cancer Res Treat. 2008;112(3): 533-43.
31. Chan S, Davidson N, Juozaityte E, Erdkamp F, Pluzanska A, Azarnia N, et al. Phase III trial of liposomal doxorubicin and cyclophosphamide compared with epirubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2004;15(10): 1527-34.
32. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet. 2009;374(9699): 1432-40.
33. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenas S, Miliauskas S, Grigorescu AC, Hillenbach C, et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol. 2012;13(3): 300-8.
34. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004;351(4):337-45.
35. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma J Clin Oncol. 2010;28(13):2144-50.
36. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet. 2007;370(9605):2103-11.
37. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007;356(2):125-34.
38. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol. 2012;13(10):983-92.
39. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2006;355(26):2733-43.
40. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol. 2007;25(12):1539-44.
41. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol. 2004;22(9):1589-97.
42. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007;356(22):2271-81.
43. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004;350(23): 2335-42.
44. Johnston S, Pippen J Jr, Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor- positive metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2009;27(33):5538-46.
45. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcberg JR, Tu D, Au HJ, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med. 2007;357(20):2040-8.
46. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. J Clin Oncol. 2009;27(33):5529-37.
47. Keller AM, Mennel RG, Georgoulias VA, Nabholtz JM, Erazo A, Lluch A, et al. Randomized phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin versus vinorelbine or mitomycin C plus vinblastine in women with taxane-refractory advanced breast cancer. J Clin Oncol. 2004;22(19):3893-901.
48. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermorken JB, Muggia FM. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. J Clin Oncol. 2010;28(19):3107-14.
49. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. Cancer. 2010;116(18):4256-65.
50. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2009;27(22):3584-90.
51. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol. 2008;(12):2013-9.
52. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2010;28(6): 1061-8.
53. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2007;25(13):1658-64.
54. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2009;360(14):1408-17.
55. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI). J Clin Oncol. 2010;28(31):4706-13.
56. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. Lancet. 2006;368(9544):1329-38.

57. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2008;359(4):378-90.
58. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2007;357(26):2666-76.
59. Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, Brufsky AM, Bondarenko I, Lipatov ON, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2011;29(10):1252-60.
60. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med. 2001;344(11):783-92.
61. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol. 2007;25(15):1960-6.
62. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet. 2010;376(9747): 1147-54.
63. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2011;364(21):1995-2005.
64. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2006;355(24):2542-50.
65. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2005;353(2):123-32.
66. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2008;26(21):3543-51.
67. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med. 2008;359(11):1116-27.
68. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010;363(8):711-23.
69. Quecedo Gutierrez L, del Llano Señaris J, Amador ML. Revisión de análisis económicos sobre tecnologías emergentes en oncología. Pharmacoeconomics Span Res Art. 2009;6(4):146-58.
70. de Sahb-Berkovitch R, Woronoff-Lemsi MC, Molimard M; participates of Round Table n° 7 Giens 2009. Assessing cancer drugs for reimbursement: methodology, relationship between effect size and medical need. Therapie. 2010;65(4):373-7.
71. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? Gac Sanit 2002;16:334-43.
72. Hutubessy R, Chisholm D, Tan-Torres Edejer T and WHOCHOICE. Generalized cost-effectiveness analysis for national-level priority-setting in the health sector. Cost Effectiveness and Resource Allocation 2003,1:8. Disponible en: URL: http://www.who.int/choice/ publications/p_2003_cea_nationallevel.pdf (acceso 30 enero 2013).
73. EMA. European Medicines Agency. Orphan drugs and rare diseases at a glance. London: European Medicines Agency, 2007 Jul 3 [online]. Disponible en: URL: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/01/WC500069805.pdf (acceso 30 enero 2013).
74. Orofino J, Soto J, Casado MA, Oyagüez I. Global spending on orphan drugs in the main European markets (France, Germany, United Kingdom, Italy and Spain) during 2007. Appl Health Econ Health Policy 2010;8(5):301-15.
75. Meropol NJ, Schulman KA. Cost of cancer care: issues and implications. J Clin Oncol. 2007;25(2):180-6.
76. Greenberg D, Earle C, Fang CH, Eldar-Lissai A, Neumann PJ. When is cancer care cost-effective? A systematic overview of cost-utility analyses in oncology. J Natl Cancer Inst. 2010;102(2):82-8.
77. Sobrero A, Bruzzi P. Incremental advance or seismic shift? The need to raise the bar of efficacy for drug approval. J Clin Oncol. 2009;27(35):5868-73.
78. EMA. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP).Guideline on the choice of the non-inferiority margin. Doc. Ref. EMEA/CPMP/EWP/2158/99. 2005. Disponible en: URL: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003636.pdf (acceso 30 enero 2013).
79. Ocana A, Tannock IF. When are «positive» clinical trials in oncology truly positive? J Natl Cancer Inst. 2011;103(1):16-20.
80. Cleemput I, Neyt M, Thiry N, De Laet C, Leys M. Using threshold values for cost per quality-adjusted life-year gained in healthcare decisions. Int J Technol Assess Health Care. 2011;27(1):71-6.
81. Kirkdale R, Krell J, Brown CO, Tuthill M, Waxman J. The cost of a QALY. QJM. 2010;103(9):715-20.
82. Persson U, Svensson J, Pettersson B. A new reimbursement system for innovative pharmaceuticals combining value-based and free market pricing. Appl Health Econ Health Policy. 2012;10(4):217-25.
83. Richter A, Thieda P, Thaler K, Gartlehner G. The impact of inclusion criteria in health economic assessments. Appl Health Econ Health Policy. 2011;9(3):139-48.
84. García-Altés A, Navas E, Soriano MJ. Evaluación económica de intervenciones de salud pública. Gac Sanit 2011;25(supl 1):25-31.

Farm Hosp. 2013;**37(3)**:260-262

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

CASOS CLÍNICOS

Protocolo de desensibilización a cisplatino

Cisplatin desensitization protocol

Sr. Director:

Las reacciones de hipersensibilidad (RHS) a antineoplásicos se definen como respuestas impredecibles, que no pueden ser explicadas ni por la acción farmacológica ni por el perfil de toxicidad del fármaco, producidas por un mecanismo inmunológico, humoral o celular. Son poco frecuentes, y generalmente están asociadas a determinados grupos de antineoplásicos como los derivados del platino, taxanos, asparaginasas, anticuerpos monoclonales o epipodofilotoxinas[1].

Las manifestaciones clínicas de las RHS son muy diversas, e incluyen sofocos, alteraciones en el ritmo cardíaco y la presión arterial, disnea y broncoespasmo, dolor de espalda, fiebre, prurito, náuseas y todo tipo de erupciones cutáneas[2].

El mecanismo de acción asociado al desarrollo de dichas reacciones no se conoce en su totalidad, ya que no ha sido evaluado, y varía de un fármaco a otro[2,3]. En el caso de las sales de platino, las RHS son de tipo I (mediadas por inmunoglobulina E), y se caracterizan por la degranulación de basófilos y mastocitos con la consiguiente liberación masiva de histamina y otras sustancias pro-inflamatorias[4]. La reacción anafiláctica a cisplatino es una complicación infrecuente y potencialmente mortal. Su incidencia (entre 1-5%) resulta difícil de conocer de manera exacta ya que la definición de RHS es muy amplia y su mecanismo patogénico no está bien definido[3]. Dichas reacciones suelen ocurrir a los pocos minutos de iniciar la infusión y tras la administración de varios ciclos previos (requiere un periodo de sensibilización previo)[5].

Los protocolos de desensibilización (PD) tienen el objetivo de alcanzar una tolerancia temporal al fármaco por parte del paciente, permitiendo así su administración. Consisten en la reintroducción gradual de pequeñas cantidades del fármaco causante de la RHS hasta alcanzar la dosis terapéutica total durante periodos de tiempo prolongados (4-12 h)[6].

En numerosas ocasiones, las RHS a platinos son eventos adversos que representan un reto, ya que o bien las alternativas terapéuticas de segunda línea son menos efectivas o no se dispone de tratamiento alternativo[6]. Es por ello que la decisión de reexponer a un paciente a un fármaco que le ha desencadenado una RHS se debe realizar de forma individualizada valorando en cada caso los riesgos de una nueva reacción frente al potencial beneficio del tratamiento de primera elección[7,8].

A continuación se describe un protocolo de desensibilización a cisplatino en paciente con reacción anafiláctica a dicho citostático.

Descripción del caso

Varón de 71 años diagnosticado de carcinoma epidermoide de pulmón no microcítico estadio IIIb. Inició tratamiento quimioterápico con cisplatino 75 mg/m² día 1, y vinorelbina oral 60 mg/m² días 1 y 8, cada tres semanas, combinado con radioterapia. Coincidiendo con la infusión del segundo ciclo de cisplatino, el paciente presentó un episodio de disnea brusca con caída de la saturación de oxígeno hasta el 70%, que recuperó parcialmente con corticoterapia y oxígeno a alto flujo. La gravedad de dicha reacción fue clasificada según la Common Toxicity Criteria (versión 4.0)[9] en RHS grado 3, en la que se recomienda cambiar el tratamiento, opción a veces limitada por la quimiosensibilidad del tumor, o bien aplicar protocolos de desensibilización en aquellos pacientes en los que no se desee discontinuar la terapia. Se decidió la realización de pruebas cutáneas con cisplatino, para confirmar la posible asociación entre la reacción anafiláctica y la administración de dicho citostático. Además, debido a la existencia de una importante reactividad cruzada entre las sales de platino cuya incidencia aún no ha sido establecida[8], se decidió realizar dichas pruebas con los tres análogos de platino. Las soluciones madre utilizadas fueron: cisplatino 1 mg/ml, carboplatino 10 mg/ml y oxaliplatino 5 mg/ml. A partir de éstas, se realizaron diluciones 1/10000, 1/1000, 1/100 y 1/10 de los tres platinos para administración intradérmica.

Las pruebas cutáneas realizadas con cisplatino fueron positivas para la solución madre y negativas para el resto de diluciones. En los demás análogos de platino, las pruebas resultaron todas negativas, por lo que, se decidió protocolizar una pauta de desensibilización para la administración del siguiente ciclo de cisplatino.

Tabla 1. *Soluciones y esquema de administración del protocolo de desensibilización*

Solución	Concentración solución	Velocidad (ml/h)	Tiempo (min)	Volumen administrado (ml)	Dosis administrada (mg)
Solución A (1/100)	0,0056 mg/ml	2	15	0,5	0,0028
		5	15	1,25	0,007
		10	15	2,5	0,014
		20	15	5	0,028
		TOTALES	60	9,25	0,0618
Solución B (1/10)	0,056 mg/ml	5	15	1,25	0,07
		10	15	2,5	0,14
		20	15	5	0,28
		40	15	10	0,56
		TOTALES	60	18,75	1,05
Solución C (1/1)	0,56 mg/ml	10	15	2,5	1,4
		20	15	5	2,8
		40	15	10	5,6
		80	171,375	230,5	129,08
		TOTALES	216,375	248	138,88

El PD consistió en 12 etapas para la administración de la dosis total del fármaco (140 mg). El protocolo consistió en ir aumentando de forma progresiva la velocidad de infusión y la concentración del fármaco. Se prepararon tres soluciones de las siguientes diluciones: 1/100; 1/10 y 1/1, con un volumen total de 250 ml. La primera solución se utilizó en los cuatro primeros pasos, la segunda en los cuatro siguientes, y la tercera solución en los últimos cuatro pasos. La velocidad de infusión se incrementó cada quince minutos, de forma que con cada paso se administraba el doble que en el paso anterior. En el último paso se mantuvo la velocidad constante hasta acabar de administrar la dosis total. En la tabla 1 se resumen las soluciones y el esquema de administración del protocolo de desensibilización.

La administración se realizó en hospital de día bajo estrecha monitorización y supervisión médica, con una duración total de 5 horas y 37 minutos. El paciente no presentó ninguna RHS durante la infusión del citostático mediante el PD ni posteriormente.

Comentario

Aunque en la actualidad todavía no se conocen los mecanismos moleculares que permiten la desensibilización, se cree que al aplicar el medicamento en dosis graduales se logra saturar los receptores de IgE evitando la degranulación de los mastocitos y la liberación de mediadores.

A pesar de que los datos de incidencia de RHS por cisplatino varía de unos estudios a otros (1-5%)[8] se considera inferior a la del resto de sales de platino. En nuestro caso, la RHS se presentó tras la administración del segundo ciclo, hecho que difiere de los estudios publicados, en los que la incidencia aumenta tras la administración de seis o más ciclos previos[8]. Sin embargo, el tratamiento concomitante de cisplatino con radioterapia que tuvo lugar en este caso, ha sido definido por algunos autores como uno de los principales factores predisponentes implicado en dichas RHS[5].

En el caso de pacientes que experimenten una RHS moderada-severa, la reexposición al fármaco debe ser valorada individualmente, teniendo en cuenta la gravedad de la reacción inicial y la disponibilidad de otras alternativas terapéuticas, y realizada de forma progresiva mediante un PD.

El establecimiento de un PD por parte de los servicios de alergia, oncología y farmacia, permitió en este paciente la administración del tratamiento quimioterápico de primera elección de manera segura.

Bibliografía

1. Syrigou E, Makrilia N, Koti I, Saif MW, Syrigos KN. Hypersensitivity reactions to antineoplastic agents: an overview. Anticancer Drugs. 2009;20:1-6.
2. Shepherd GM. Hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs. Clin Rev Allergy Immunol. 2003;24:253-62.
3. Sakaeda T, Kadoyama K, Yabuuchi H, Satoshi N, Kyoko S, Yukinari S, et al. Platinum agent-induced hypersensitivity reactions: Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system. Int J Med. Sci. 2011;8:332-8.
4. Khan DA, Solensky R. Drug allergy. J Allergy Clin Immunol. 2010;125:126-37.
5. Basu R, Rajkumar A, Datta NR. Anaphylaxis to cisplatin following nine previous uncomplicated cycles. Int J Clin Oncol. 2002;7:365-7.
6. Castells MC. Hypersensitivity to antineoplastic agents. Curr Pharm Des. 2008;14:2892-901.

7. Castells M, Sancho-Serra M del C, Simarro M. Hypersensitivity to antineoplastic agents: mechanisms and treatment with rapid desensitization. Cancer Immunol Immunother. 2012;61:1575-84.
8. Cortijo-Cascajares S, Jiménez-Cerezo MJ, Herreros de Tejada A. Revisión de las reacciones de hipersensibilidad a antineoplásicos. Farm Hosp. 2012;36:148-58
9. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 National Institutes of Health National Cancer Institute 2010 [consultado 12 Ene 2013]. Disponible en: http://ctep.cancer.gov

C. Sangrador Pelluz[1*], M. Martínez García[2], M. D. Pérez-Serrano Lainosa[1] y E. Soler Company[1]

[1]Servicio de Farmacia. [2]Servicio de Alergia, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia (España).

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: cris_19_sp@hotmail.com (Cristina Sangrador Pelluz).

Recibido el 5 de febrero de 2013; aceptado el 8 de marzo de 2013.
DOI: 10.7399/FH.2013.37.3.542

Farm Hosp. 2013;**37(3)**:263-272

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

CARTAS AL DIRECTOR

Úlcera genital asociada a reacción alérgica a instilación intravesical de mitomicina

Genital ulcer associated to an allergic reaction due to intravesical instillation of mitomycin

Introducción

La mitomicina es un antibiótico con propiedades antitumorales, que se activa en los tejidos, comportándose como un agente alquilante que desorganiza el ácido desoxirribonucleico (ADN) en las células cancerosas por medio de la formación de complejos con el ADN; también actúa inhibiendo la división celular de las células cancerosas interfiriendo en la biosíntesis del ADN[1]. Está indicado en el tratamiento del cáncer superficial de vejiga no susceptible de resección completa con finalidad terapéutica y en tumores completamente resecados con finalidad adyuvante, para reducir las recurrencias tras su resección transuretral (RTU)[1-2].

El tratamiento de inducción con mitomicina a dosis de 40 mg, instilada en la vejiga a través de un catéter uretral, una o tres veces a la semana, hasta un total de 20 dosis, seguido de un mantenimiento con 40 mg de mitomicina mensual, ha demostrado ventajas en el periodo libre de recurrencia frente al tratamiento estándar con BCG[1-3].

La administración intravesical de mitomicina rara vez se relaciona con toxicidad relevante, aunque se sabe que posee propiedades ulcerantes y necrotizantes[1]. Puede producirse ulceración local y celulitis por extravasación tisular durante la administración, por lo que esta debe ser extremadamente cuidadosa. En cambio, las reacciones de hipersensibilidad que afectan a la piel son frecuentes, incluidas lesiones localizadas en el área genital[2-3].

Describimos el caso de un paciente con cáncer urotelial vesical, sometido a RTU y en tratamiento de mantenimiento con mitomicina intravesical, que fue diagnosticado de erupción y ulceraciones genitales graves asociadas a la administración del fármaco.

Descripción del caso

Varón de 83 años, con DM tipo II, intervenido en dos ocasiones de un carcinoma urotelial de vejiga mediante RTU, tras lo cual recibió tratamiento adyuvante con mitomicina intravesical semanal, seguido de tratamiento de mantenimiento con instilaciones vesicales de mitomicina a dosis de 40 mg mensuales.

Tras la quinta instilación del tratamiento de mantenimiento, el paciente presentó una dilatación uretral, asociada a una intensa reacción cutánea genital así como toxicodermia sistémica, siendo diagnosticado de una posible reacción alérgica a mitomicina. Se le pautó tratamiento sintomático con corticoides, siendo referido al servicio de dermatología del hospital, desde donde se realizó seguimiento de la evolución.

Dos meses después, tras un periodo en el cual la erupción había mostrado un progreso favorable, aunque sin llegar a resolverse por completo, el paciente acudió al servicio de urgencias por un empeoramiento de las lesiones, siendo diagnosticado de una sobreinfección de las mismas. Se comenzó tratamiento antibiótico sistémico de forma empírica (ciprofloxacino 500mg v.o. cada 12 horas), asociado a la administración de corticoides tópicos. Pese al tratamiento, tres días después el paciente volvió a acudir a urgencias por un aumento del eritema con enrojecimiento en la zona genital, así como incremento del perímetro de ambos miembros inferiores. En la exploración física se detectó una úlcera extensa en la cara posterior del pene y en la cara anterior del escroto, con elevación de la temperatura local así como bordes de piel necrótica en el pene; el paciente presentaba edema (con fóvea) en ambos miembros inferiores hasta la altura de la rodilla.

Tras valoración del servicio de Cirugía Plástica, se decidió realizar una intervención quirúrgica para desbridar el tejido necrotizado. Durante el ingreso se registraron

varios picos febriles, siendo reintervenido en varias ocasiones para desbridar más tejido fibrótico-granulomatoso, hasta albugínea testicular y cuerpos cavernosos, recibiendo curas periódicas de las lesiones durante un mes. El cultivo microbiológico de la herida reveló que la sobreinfección se debía a *Enterococcus fecalis*, por lo que fue tratado con fosfomicina oral a dosis de 1.000 mg cada 6 horas durante 24 días.

Tras la resolución de la sobreinfección, se programó una cirugía plástica de reconstrucción, utilizando piel sana del escroto para cubrir las zonas desprovistas en pene y testículos; así mismo, se realizó una uretroplastia para reconstruir la parte de la uretra que había sido dañada.

Discusión

Existen pocos casos descritos en la literatura relacionados con reacciones de hipersensibilidad de este tipo. La mayoría de las reacciones adversas graves localizadas en la zona genital que se han asociado al empleo de mitomicina intravesical son fibrosis y/o necrosis de los cuerpos cavernosos y los tejidos adyacentes, y suelen deberse a una técnica de administración incorrecta[4]. Por el contrario, las reacciones cutáneas sistémicas sí se consideran un efecto relativamente frecuente de la mitomicina, existiendo publicadas series de casos que relacionan la administración del fármaco con diferentes tipos de lesiones cutáneas, como la aparición de pseudoescleroderma en brazos y pecho[5], eritema generalizado[6] y dermatitis exfoliativa[7].

Para evaluar la posible relación de la erupción cutánea genital con la administración de la mitomicina se aplicó el Algorimo de Naranjo[8]. La aplicación del algoritmo concluyó que existe una relación probable entre el tratamiento con mitomicina y la aparición de la reacción en este paciente (puntuación final de 6). Por un lado, la reacción descrita apareció poco tiempo después de la administración de la mitomicina, pero no de inmediato, descartándose así la posibilidad de extravasación por una técnica incorrecta de administración intravesical. Además, el tipo de lesiones no eran características de una extravasación, ya que en estos casos se suele producir necrosis de los cuerpos cavernosos y zonas adyacentes. Por otro lado, se produjo mejoría tras la suspensión del fármaco. Existe evidencia de reacciones alérgicas asociadas a la administración de mitomicina, algunas de las cuales pueden perdurar largos periodos de tiempo después de la administración del fármaco[7], como ocurrió en nuestro caso. Sin embargo, existen motivos alternativos que podrían haber causado por sí mismos, o haber contribuido de manera significativa a la aparición de la úlcera, como es el diagnóstico previo de diabetes. Finalmente, al no haber readministrado el fármaco después de la aparición de las lesiones, no se puede clasificar la reacción adversa como definida.

En conclusión, es probable que la administración de mitomicina intravesical para el tratamiento de mantenimiento del cáncer urotelial de vejiga en este paciente produjera una reacción cutánea persistente que, al sobreinfectarse, se complicó, dando lugar a la aparición de úlceras graves. Pese a ser un tratamiento local, es necesario vigilar la posible aparición de reacciones cutáneas en los pacientes tratados con mitomicina intravesical.

Bibliografía

1. Ficha técnica de MITOMICIN-C 2mg polvo para solución inyectable. Laboratorios Inibsa [citado 07-12-2011]. Disponible en: https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=38160&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf .
2. Publicaciones de la SEFH. Medicamentos citostáticos. Coordinación: Mª Cinta Gamundi Planas 2005.
3. O Donell MA. Treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. Up to Date. [citado 07-12-2011]. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-non-muscle-invasive-bladder-cancer?source=search_result&search=tretmen+of+non+muscular+invasive+bladder+cancer&selectedTitle=1%7E150.
4. Bradly JD, Assimos DG, Jordan GH. Urethral slought: a rare a previously unreported complication of intravesical mitomycin. J Urol 2000; 164(4):1305.
5. Calistru AM, Baudier Y, Mota A, Alexandrescu D, Cunha AL, Silva J et al. Pseudoscleroderma possibly induced by intravesical instillation of mitomycin C. J Am Acad Dermatol. 2010;63(6):e 116-8.
6. Okumura A, Oishi N, Kaji K, Imamura T, Fuse H. Drug eruption due to intravesical instillations of both epirrubicin and mitomycin C. J Dermatol. 2009; 36(7):419-22.
7. Kunkeler L, Nieboer C, Bruynzeel DP. Type III and Type IV hypersensitivity reactions due to mitomycin C. Contact demartitis. 2000;42(2):74-6.
8. Organización mundial de la salud. Algorimo de Naranjo para evaluar la causalidad de una RAM (documento en internet) [citado 07-12-2011]. Disponible en: http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js8121s/7.7.html#Js8121s.7.7 .

F. A. Crespillo Romeo[1], M. Sánchez Cuervo[2]* y T. Bermejo Vicedo[3]

[1]Farmacéutico Residente de segundo año en Farmacia Hospitalaria, Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. [2]Doctora en Farmacia, Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria, Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. [3]Doctora en Farmacia, Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria, Jefe de Servicio, Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: msanchezcu.hrc@salud.madrid.org (Marina Sánchez Cuervo)
Correo postal: Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España. Carretera de Colmenar, Km. 9,100. CP: 28034. Madrid

Recibido el 7 de octubre de 2012; aceptado el 21 de febrero de 2013.
DOI: 10.7399/FH.2013.37.3.113

Eltrombopag para trombocitopenia crónica inmune en un paciente tratado previamente con romiplostim

Trombopag for chronic immune thrombocytopenia in a patient previously treated with romiplostim

Sr. Director:

La trombocitopenia crónica inmune (TCI), denominada anteriormente púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)[1], es un trastorno hematológico autoinmune en el cual se forman anticuerpos antiplaquetarios que aceleran la destrucción de las plaquetas y simultáneamente disminuyen su producción. Como consecuencia, se obtienen recuentos de plaquetas < 100×10^9/L y pueden producirse hemorragias moderadas e incluso graves[2].

Una revisión reciente de estudios realizados principalmente en Europa estimó que la incidencia de esta patología es de 3,3 por cada 100.000 adultos/año[3].

El objetivo del tratamiento persigue revertir y evitar las hemorragias manteniendo la cifra de plaquetas en un nivel seguro (superior a 20-30 × 10^9/L).

Romiplostim y eltrombopag son fármacos desarrollados recientemente, que mimetizan la acción de la trombopoyetina. Ambos están indicados en el tratamiento de PTI en pacientes esplenectomizados refractarios a otros tratamientos o como segunda línea en pacientes no subsidiarios de cirugía.

A continuación se describe un paciente con TCI severa multirrefractaria que fue tratado satisfactoriamente con eltrompag tras haber fracasado el tratamiento con romiplostim.

Varón de 52 años con antecedentes clínicos de esclerodermia y TCI acude al hospital por una hemorragia digestiva secundaria a telangiectasias en mucosa intestinal. El paciente fue diagnosticado de TCI tres años antes, recibiendo entonces tratamiento corticoideo sin respuesta seguido por la administración de inmunoglobulina inespecífica (Igiv) y rituximab i.v.

Al ingreso el paciente presentó cifras de plaquetas de 13×10^9/L, por lo que se le administró Igiv (1 g/kg/24 h durante dos días) y soporte transfusional como tratamiento de la trombopenia, con buena evolución por lo que recibió el alta para seguimiento ambulatorio.

Transcurrido un mes sufrió una nueva hemorragia digestiva acompañada de inestabilidad hemodinámica y trombopenia severa (< 5×10^9/L). Se inició corticoterapia oral (prednisona 1 mg/kg/día) y un nuevo ciclo de Igiv a la que se añadió rituximab (375 mg/m^2). Aunque la hemorragia digestiva cedió el paciente mantuvo la trombopenia severa. Tras dos dosis de rituximab sin respuesta se inició tratamiento con romiplostim i.v. a dosis de 1 mcg/kg semanal y aunque presentó un ascenso inicial en el número de plaquetas hasta 41×10^9/L fue preciso escalar la dosis hasta 5 mcg/kg por falta de respuesta. Posteriormente, el paciente sufrió un tromboembolismo pulmonar (TEP), motivo por el que, tras cinco meses de tratamiento con romiplostim, éste se suspendió y se inició tratamiento anticoagulante. Para mantener cifra de plaquetas se administraron varios pulsos de Igiv, y a los tres meses del episodio de TEP se realizó una esplenectomía laparoscópica. Tres semanas después, debido a la persistencia de trombopenia grado IV ($1,8 \times 10^9$/L) a pesar de todas las medidas adoptadas, se inició tratamiento con eltrombopag con dosis de 50 mg/día. El paciente no presentaba alteraciones hepáticas ni infecciones víricas intercurrentes (VIH, VHC y H. pylori). Desde entonces el paciente ha recibido eltrombopag vía oral, manteniendo cifras por encima del objetivo terapéutico (figura 1) sin presentar complicaciones hemo-

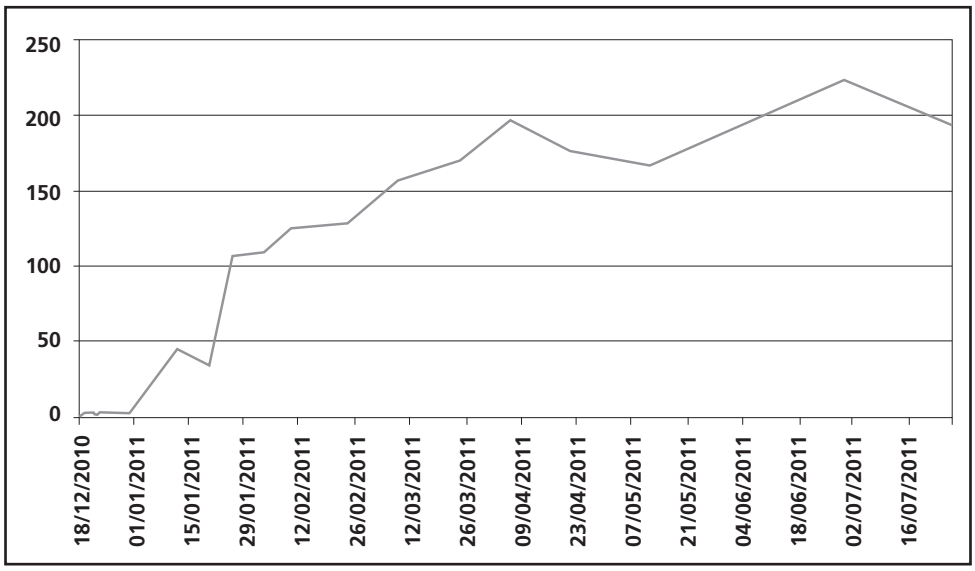


Figura 1. *Evolución de las plaquetas (×10^9/L).*

rrágicas ni nuevos ingresos hospitalarios en los nueve meses de seguimiento. Durante este periodo el paciente recibió terapia corticoidea concomitante y no recibió tratamiento profiláctico para evitar accidentes tromboembólicos. No se registró ninguna reacción adversa e incluso se produjo una reducción en la dosis de eltrombopag por motivos de eficacia terapéutica.

El tratamiento de la TCI engloba aproximaciones tanto farmacológicas como quirúrgicas. Así las guías clínicas publicadas recientemente recomiendan como primera línea de tratamiento el uso de corticoides, Igiv y anti-D en los pacientes Rh positivos. En segunda línea, estas guías recogen como opciones preferentes la esplenectomía o el tratamiento farmacológico agonistas de los receptores de trombopoyetina[4].

El objetivo del tratamiento en pacientes con TCI severa es prevenir el sangrado, manteniendo el recuento de plaquetas > 30×10^9/L. Los corticoides sólo inducen respuestas duraderas en una tercera parte de los pacientes, mientras que con la administración de Igiv o Anti-D se obtienen respuestas rápidas pero transitorias en la mayoría de los pacientes. Entre los pacientes refractarios a estas terapias la esplenectomía es una opción con una tasa de éxito del 66%, con repuestas sostenidas pero pueden aparecer complicaciones infecciosas, así como recaída a largo plazo. En estos pacientes rituximab puede conseguir tasas de respuestas del 30 al 40%[5].

Sin embargo, no existe un consenso establecido sobre la secuencia óptima de los tratamientos y el tratamiento debe ser individualizado en función de factores como el riesgo de sangrado, comorbilidades, tolerancia a los efectos adversos y estilo de vida.

Los fármacos trombopoyéticos constituyen el avance más reciente en la terapéutica de esta patología. Algunos autores sugieren que la administración de estos tratamientos permite mantener recuentos plaquetarios seguros de manera que puede evitarse durante largos periodos la esplenectomía y por tanto las posibles complicaciones derivadas de tipo perioperatorio o vascular a largo plazo (tromboembolismo/aterosclerosis, hipertensión pulmonar arterial)[6]. El paciente descrito recibió tratamiento con romiplostim de manera previa a la esplenectomía.

Los agentes trombopoyéticos, romiplostim y eltrombopag actúan sobre el receptor de trombopoyetina pero con pequeñas diferencias en su mecanismo de acción. Así, romiplostim se une este receptor de manera competitiva con la trombopoyetina endógena, mientras que eltrombopag se une al dominio transmembrana del receptor de trombopoyetina. Por tanto eltrombopag no compite con la trombopoyetina endógena y tiene un efecto al menos aditivo con la trombopoyetina endógena que ha sido demostrado en cultivos tisulares y modelos preclínicos[7]. Este hecho permite apuntar la posibilidad de que no exista resistencia cruzada entre ambos fármacos, argumento en que se apoya el ensayo RAISE para tratar con eltrombopag a pesar del fracaso de romiplostim[8]. En este sentido, Aoki et al comunicaron recientemente el caso de un paciente que respondió a romiplostin tras un tratamiento fallido con eltrombopag[9]. En nuestro conocimiento nuestra comunicación es la primera que describe la circunstancia contraria.

Por otro lado, romiplostim estimula la unidad formadora de colonias de megacariocitos de manera dosis-dependiente. Por ello la dosis administrada debe incrementarse paulatinamente hasta obtener el objetivo terapéutico hasta una dosis máxima de 10 g/kg/semana. El paciente descrito no llegó a estas dosis debido a que sufrió un TEP y tal vez este hecho pudo comprometer la eficacia del tratamiento.

Aunque la respuesta fue casi nula con romiplostim a la dosis de 5 mcg/kg/semana la respuesta a eltrombopag se produjo a dosis bajas.

El tratamiento con eltrombopag supone una opción efectiva en el tratamiento de TCI multirrefractaria y puede considerarse su utilización incluso tras el fracaso del tratamiento con romiplostim.

Bibliografía

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood. 2009;113:2386.
2. Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopaenic purpura. Br J Haematol. 2006;133(4):364-74.
3. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. Am J Hematol. 2010;85(3):174-80.
4. Sanz MA, Vicente V, Fernández A, López MF, Grande C, Jarque I, et al. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la trombocitopenia inmune primaria. Med Clin (Barc). 2012;138(6):261.e1-e17.
5. Nurden AT, Viallard JF, Nurden P. New-generation drugs that stimulate platelet production in chronic immune thrombocytopenic purpura. Lancet. 2009;373(9674):1562-9.
6. Kuter DJ. Biology and chemistry of thrombopoietic agents. Semin Hematol. 2010;47(3):243-8
7. Stasi R, Newland A, Thornton P, Pabinger I. Should medical treatment options be exhausted before splenectomy is performed in adult ITP patients? A debate. Ann Hematol. 2010;89(12):1185-95.
8. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. Lancet. 2011;377(9763):393-402.
9. Aoki T, Harada Y, Matsubara E, Suzuki T, Oyama T, Kasai M, et al. Thrombopoietin receptor agonists in refractory immune thrombocytopenia: differential responses to eltrombopag and romiplostim: a case report and possible explanations. J Clin Pharm Ther. 2012;37(6):729-32.

B. Rodríguez Vargas[1]*, J. Serna Pérez[2] y T. Bermejo Vicedo[3]

[1,2]Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria, Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. [3]Doctora en Farmacia, Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria, Jefe de Servicio, Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: blanca.rodriguez@fjd.es (Blanca Rodríguez Vargas)

Recibido el 14 de octubre de 2012; aceptado el 25 de marzo de 2013.
DOI: 10.7399/FH.2013.37.3.548

Hipertensión pulmonar en paciente con talidomida

Pulmonary hypertension in a patient with talidomide

Resumen

Objetivo: Describir un caso probable de desarrollo de hipertensión pulmonar (HP) secundario al tratamiento con talidomida para la prevención secundaria de sangrado gastrointestinal por angiodisplasias.

Case Summary: Mujer de 61 años de edad en tratamiento crónico con acenocumarol debido a prótesis valvular mitral, con ingresos repetidos por sangrado gastrointestinal por presentar angiodisplasias intestinales y anemia ferropénica llegando a ser dependiente de transfusiones. Inició tratamiento como prevención secundaria del sangrado gastrointestinal con talidomida 50 mg diarios. Tras cuatro meses de tratamiento, la paciente alcanzó niveles de hemoglobina estables (12,8 mg/dl) y no volvió a presentar episodios de sangrado, ingresó por presentar aumento de su disnea habitual objetivándose hipertensión pulmonar severa (HP) mediante ecocardiografía que se asoció al tratamiento con talidomida. Se suspendió el tratamiento y mejoró notablemente su situación clínica.

Discusión: Diversos casos han sido publicados sobre el tratamiento farmacológico preventivo secundario de la hemorragia digestiva secundaria a angiodisplasias con talidomida con unos resultados favorables. En nuestro caso, la paciente presentó buena respuesta a dicha indicación, pero se tuvo que interrumpir por el empeoramiento significativo de la HP.

Existen casos publicados de la asociación de talidomida y HP. La mayoría utilizando una dosis de 100-400 mg diarios. En nuestro caso se desarrolló a dosis de 50 mg. Según la escala Naranjo de probabilidad, se presentó una asociación probable.

Conclusiones: Los profesionales de la salud deben tener consciencia del riesgo de desarrollar HP al inicio del tratamiento con talidomida. Han de identificarse los factores de riesgo y patologías que cursen con disfunción endotelial y hacer una valoración más exacta del beneficio-riesgo del tratamiento.

Introducción

El sangrado intestinal resultante de las lesiones vasculares a nivel digestivo es un importante problema terapéutico, tanto por el hecho de presentar múltiples localizaciones como la dificultad para hallarlas. Se ha descrito que, la presencia de factores de crecimiento endotelial promueve la formación de angiodisplasias por angiogénesis aberrante[1]. Todo esto hace muy difícil su tratamiento local, por lo que se han probado diversas terapias farmacológicas[1-4]. El efecto antiangiogénico de la talidomida inhibe el factor de crecimiento epidérmico (VEGF), evitando por tanto la formación de angiodisplasias, dicho efecto ha sido comunicado en diversas publicaciones[1,3]. Presentamos el caso de una paciente con angiodisplasias difusas en tubo digestivo, con sangrados recurrentes, en la cual se inició tratamiento con talidomida con buena respuesta, pero con desarrollo de hipertensión pulmonar severa.

Descripción del caso

Mujer de 61 años de edad con múltiples ingresos hospitalarios previos por presentar episodios de hemorragia digestiva, con antecedentes de valvulopatía mitral con recambio valvular protésico y en tratamiento con acenocumarol. En Abril del 2011 ingresó por una sangrado intestinal de origen no filiado y anemia ferropénica severa, se realizó una gastroscopia y cápsula endoscópica sin hallazgos significativos, tras lo cual se decidió disminuir el rango de INR a 2,5-3. Dos meses después presentó nuevo episodio de sangrado intestinal, tras el cual se volvió a realizar una cápsula endoscópica en la que se apreciaba la existencia de angiodisplasias intestinales en antro duodenal, yeyuno proximal e íleon terminal, sin evidencia de sangrado por otra causa. Presentó posteriormente tres ingresos por el mismo motivo llegando a precisar múltiples unidades (U) de concentrados de hematíes. Se realizó enteroscopia por vía oral hasta yeyuno medio durante la cual no se objetivó existencia de angiodisplasias, siendo imposible valorar la existencia de angiodisplasias ileales.

En el último ingreso presentaba una hemoglobina de 10,5 g, con un hematocrito de 0,340 L/L y un volumen corpuscular medio de 25,7 pg. Tras este nuevo episodio, y persistiendo los episodios de sangrado, sin objetivarse lesiones claras en las que realizar otras medidas como electrofulguración o cirugía, se decidió emplear talidomida, en dosis de 50 mg diarios, como fármaco de uso compasivo, tras la autorización manuscrita de la paciente. Durante tres meses la paciente se mostró asintomática, con niveles de hemoglobina de 124 g/L y con test de sangre oculta en heces negativos mantenido en el tiempo.

Tras este periodo, ingresó por presentar un importante deterioro de su estado general, con disnea de mínimos esfuerzos, ortopnea, edemas maleolares y sin dolor torácico. Se solicitó ecocardiografía urgente que fue informada como hipertensión pulmonar severa con una PSAP (presión sistolica de arteria pulmonar) de 100 mmHg, (previamente al inicio del tratamiento con talidomida, la paciente presentaba una PSAP de 26 mmHg medida por ecografía) así mismo, se realizó un estudio para descartar un tromboembolismo pulmonar, siendo tanto el dímero D como la tomografía angiográficas negativas.

No hubo evidencia de otras causas que justificaran la elevación de la PSAP, por lo que su suspendió el fármaco y se inició tratamiento con lanreótido mensual.

Discusión

Las malformaciones vasculares gastrointestinales, como las angiodisplasias y las ectasias vasculares antrales, son una causa cada vez más frecuente de sangrado

oculto gastrointestinal y anemia por deficiencia de hierro, particularmente en los ancianos, lo que supone en muchas ocasiones la realización de exploraciones repetidas, hospitalización, necesidad de múltiples transfusiones y compromiso vital algunas veces[1]. La prevención de la recidiva hemorrágica por malformaciones vasculares gastrointestinales es un problema clínico difícil de abordar.

El octeótrido, análogo de la somatostatina, es uno de los fármacos más comúnmente usados, aunque quizas menos estudiado. Se puede administrar de forma subcutánea o intramuscular. El efecto teorico del octeotrido y porqué es útil en la terapia frente al sangrado intestinal incluye la reducción del flujo sanguíneo intestinal, la mejoría de la agregación plaquetaria, la inhibición de la neoangiogenesis posiblemente incrementando el factor de Von Willenbrandt e incluso la inhibición de la secreción ácida gástrica. Los estudios de eficacia son de escaso número de sujetos y existen algunos efectos secundarios como la alteración de los niveles glucémicos, diarrea pancreática o taquifilaxia11.

La presencia de niveles elevados de VEGF promueve la angiogénesis y la formación de angiodisplasias con riesgo de ruptura y sangrado. El mecanismo de actividad de la talidomida es la inhibición de VEGF provocando un efecto anti-angiogénico[1]. Varios artículos y series de casos han mostrado la eficacia de la talidomida en el tratamiento preventivo de hemorragias digestivas secundaria a angiodisplasias[1,3,4].

Nuestra paciente podría ser un caso probable, según la escala Naranjo de probabilidad[8], (puntuación 7), de hipertensión pulmonar severa inducida por talidomida. Se ha observado una posible relación entre el uso de este fármaco y la hipertensión pulmonar, relación que ha sido ya descrita en el tratamiento del mieloma múltiple[5]. Probablemente un desequilibrio entre los efectos vasodilatadores y vasoconstrictores producido por la inhibición del VEGF por parte de la talidomida cause un efecto anormal en los vasos pulmonares creando un destacado círculo vicioso, responsable de la hipertensión pulmonar[6,7]. Se sabe que el VEGF, es un potente mediador de la angiogénesis con múltiples efectos sobre el desarrollo y fisiología del pulmón, se expresa en varias partes del pulmón y pleura y se ha demostrado que cambios en su expresión tienen un papel significativo en la fisiopatología de diversas enfermedades como por ejemplo la hipertensión pulmonar, aunque no está claro todavía si el VEGF juega un papel protector o dañino[10].

En un estudio de 82 pacientes, se describió que en pacientes en tratamiento con talidomida y con una disfunción endotelial previa debido a enfermedad cardiaca (que potencia la liberación de sustancias vasoactivas), este fármaco podría causar una respuesta pulmonar anormal, provocando y perpetuando la hipertensión pulmonar, se registraron cuatro casos de HP de los 82 pacientes[9]. Sin embargo, en otro estudio con 80 pacientes con mieloma múltiple, que evaluó la eficacia-seguridad de la talidomida frente a hierro oral, no se registró ningún caso de HP[4].

La talidomida posiblemente puede jugar un papel en el disbalance entre la vasodilatación y la vasoconstricción, lo cual puede provocar una respuesta vascular pulmonar anormal entrando en un circulo vicioso que perpetúe la HP en sujetos con incipiente elevación de las presiones pulmonares.

En nuestra paciente es muy probable que el uso compasivo de la talidomida haya sido el causante del empeoramiento significativo de la HP, se realizaron pruebas para descartar otras causas como el tromboembolismo pulmonar (TEP) con una tomografía angiográfica negativa, así como el dímero D. Cabe destacar la HP leve que presentaba la paciente al inicio del tratamiento, era leve, con unos niveles de PSAP menores de 30 mm Hg. No existieron evidencias serológicas ni ecográficas de existencia de VIH o hipertensión portal como justificantes del aumento de la presión pulmonar.

En nuestro caso, dosis bajas de talidomida (50 mg diarios) produjeron un efecto satisfactorio sobre el sangrado digestivo (no requiriendo transfusión durante los meses de tratamiento) pero se debió suspender debido al empeoramiento de la HP, mejorando clínicamente en pocos días.

Los estudios controlados, concretamente, ensayos clínicos aleatorizados a doble ciego, no se han de realizar principalmente para poder identificar exactamente los factores de riesgo de la HP asociados al tratamiento por talidomida, sino para confirmar, primero, la asociación entre la exposición a talidomida y el desarrollo de HP, y, segundo, para confirmar que esta asociación sea causal. Es importante tener en cuenta e indicar que el número de pacientes pueda ser bajo, así como la necesidad de definir con exactitud los pacientes control.

Son necesarios estudios controlados para poder identificar los factores de riesgo de la HP asociados al tratamiento con talidomida. Los profesionales sanitarios deben ser conscientes de la posibilidad de desarrollar o empeorar la HP en pacientes cuando se inicie tratamiento con talidomida. Además, consideramos que la evaluación ecocardiográfica en estos pacientes es necesaria puesto que nos ayudará en el pronóstico, en la evaluación de la eficacia del tratamiento pautado para la HP y también para calcular la presión pulmonar estimada así como nos indicará signos de alerta tales como el empeoramiento de la TAPSE (*tricuspid annular plane systolic excursion*) o la PSAP (presión sistólica arteria pulmonar) que nos harán retirar o no el fármaco.

Bibliografía

1. Garrido A, Sayano M, López J, León R, Bellido F, et al. Thalidomid in refractory bleeding due to gastrointestinal angiodysplasias. Rev Esp Enferm Dig. 2012 Feb;104(2):69-71.
2. Molina infante J, Pérez Gallardo B, Hernández Alonso M, Mateos Rodriguez JM, Dueñas Sadornil C, Fernandez Bermejo M. Octreo-

tide long acting release for severe obscure gastrointestinal haemorrhage in elderly patients with serious comorbidities. Med Clin (Barc). 2009;133:667-70.
3. Vega J, Helmuth G, Rodríguez MªA, Vergara MªT. Uso de la Talidomida en sangrado recurrente por angiodisplasias gastrointestinales. Caso Clínico. Rev Med Chile. 2011;139:900-913.
4. Efficacy of Thalidomide for Refractory Gastrointestinal Bleeding From Vascular Malformation. Ge ZZ, Chen HM, Gao YJ, Liu WZ, Xu CH, Tan HH, Chen HY, Wei W, Fang JY, Xiao SD. Gastroenterology. 2011;141:1629-37.
5. Villa A, Mazzola A, Ghio S, Martinoli E, Marino P. Reversible pulmonary hypertension related to Thalidomide treatment for Multiple Myeloma. Case Rep Oncol. 2011;4:487-9.
6. Pepke-Zaba J, Morrell NW: the endothelin system and its role in pulmonary arterial hypertension (PAH). Thorax. 2005;60:443-4.
7. Steiner MK, Preston IR, Klinger Jr, Hills NS. pulmonary hypertension: inhaled nitric oxide, sildenafil and natriuretic peptides. Curr Opin Pharmacol 2055;5:245-50.
8. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981;30:239-45. DOI 10.1038/clpt.1981.154.
9. Lafaras C, Mandala E, Verrou E, Platogiannis D, Basbetakis N, Bischiniotis T, et al. Non-thromboembolic pulmonary hipertensión in multiple myeloma, alter thalidomide treatment: a pilot study. Ann Oncol. 2008 Oct;19(10):1765-9. Epub 2008 May 13.
10. Andriana I Papaioannou, Konstantinos Kostikas, Panagoula Kollia, Konstantinos I Gourgoulianis. Clinical implications for Vascular Endothelial Growth Factor in the lung: friend or foe? Respir Res. 2006; 7(1): 128. Published online 2006 October 17. doi: 10.1186/1465-9921-7-128.
11. Almadi M, Ghali P, Constantin A, Galipeau J, Szilagyi A. Recurrent obscure gastrointestinal bleeding: Dilemmas and success with pharmacological therapies. Case series and review. Can J Gastroenterol. 2009 September; 23(9): 625-631.

R. Hurtado García y M. García Rodríguez

Servicio de Medicina Interna, Hospital Vega Baja de Orihuela (Alicante), España.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: robelx2@hotmail.com (Robert Hurtado García)

Recibido el 14 de noviembre de 2012; aceptado el 25 de marzo de 2013.
DOI: 10.7399/FH.2013.37.3.545

Posible pancreatitis inducida por telaprevir. A propósito de un caso

Possible telaprevir-induced pancreatitis. A case study

Introducción

La pancreatitis aguda se trata de una inflamación del páncreas cuya patogenia aún no es del todo conocida. Una de las teorías contempla la autodigestión por enzimas proteolíticas (como tripsinógeno, quimotripsinógeno, proelastasa y fosfolipasa A) cuando son activadas en el interior del páncreas. Se piensa que estas enzimas pueden ser activadas por diversos factores. Esta activación produce un secuestro de neutrófilos en el páncreas que origina una reacción inflamatoria. Como consecuencia se produce edema, hemorragia intersticial e incluso necrosis.

Existen múltiples causas de pancreatitis aguda, cabe destacar la litiasis biliar responsable entre el 35-40% de las pancreatitis agudas[1] y el alcohol implicado en aproximadamente el 30% de los casos[2]. Otras causas son: Hipertrigliceridemia (con triglicéridemia >1000 mg/dl), traumatismos, inducidas por fármacos, etc.

La pancreatitis inducida por medicamentos es un fenómeno poco habitual; en España, desde 1985 hasta el 4 de mayo de 2004, hay 172 notificaciones de pancreatitis por fármacos[3], y su incidencia se estima entre el 0,1 y el 2%[4], desconociéndose los mecanismos implicados en su génesis. Algunos de los propuestos son: reacciones inmunológicas, efecto tóxico directo o de algún metabolito, isquemia, trombosis, etc.[5].

El Telaprevir es uno de los nuevos inhibidores de la proteasa de serina NS3•4A del VHC usados en el tratamiento de la Hepatitis C genotipo 1, siempre en asociación con Ribavirina (RBV) y Peg-Interferon (P-INF) alfa 2a o 2b. Según los ensayos clínicos las tasas de respuesta para la terapia triple oscilan entre el 65-75% en pacientes naïve, 69-88% en pacientes recidivantes, 40-59% en respondedores parciales y 23-38% en respondedores nulos[6,7].

Entre las reacciones adversas más comunes a este fármaco, cabe destacar el exantema cutáneo, que puede afectar a más del 50% de la superficie corporal, el prurito anal, anemia, trombocitopenia y disgeusia[8].

Descripción del caso

Varón de 57 años, antecedentes sin interés y fumador 10-20 cigarrillos/día. El paciente presentó hepatitis crónica C genotipo 1a/1c, carga viral 1.662.178 UI/ml y un grado de fibrosis F2-F3 (Fibroscan 9,9 Kilopascales) con un polimorfismo del IL-28 CT. Se decidió iniciar su primer tratamiento para hepatitis C con RBV 400mg/12h, P-INF alfa 2a 180mcg/semana y Telaprevir 750mg/8h (en comidas). Al inicio del tratamiento el paciente presentó una hemoglobina (Hb) de 157 g/L, recuento de neutrófilos $4{,}2 \times 10^9$ nº/L y 158×10^9 nº/L plaquetas. Las enzimas hepáticas se encontraban ligeramente aumentadas, GPT 114 UI/L, ALAT 115 UI/L y ASAT 80 UI/L.

En la semana 4 el paciente presentó carga viral indetectable, Hb de 136 g/L, recuento de neutrófilos $2{,}0 \times 10^9$

nº/L y plaquetas 110×10^9 nº/L. Refirió molestias ano-rectales, concretamente hemorroides y prurito anal, ligera ansiedad que mejoró con Lorazepam y leve prurito por el cuerpo que mejoró con el uso de cremas emolientes.

En la semana 8 de tratamiento ingresó en el hospital por dolor epigástrico que se volvió más intenso e irradió a ambos hipocondrios durante las últimas 36h. No presentaba fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos ni coluria. Se le realizó analítica de la cual destacaba una amilasa de 1888 UI/L, Hb 107 g/L, recuento de neutrófilos $2,7 \times 10^9$ nº/L y plaquetas 97×10^9 nº/L. Se instauró dieta absoluta (excepto para la toma de Telaprevir, con leche entera) y medidas analgésicas y antieméticas. El paciente evolucionó favorablemente y recibió el alta tras una semana de ingreso con una amilasa de 173 UI/L.

Al día siguiente ingresó nuevamente por dolor epigástrico intenso irradiado a ambos hipocondrios y una amilasa de 3406 UI/L. Se diagnosticó pancreatitis aguda. Dado el curso recidivante (dos ingresos) se suspendió Telaprevir (semana 9 de tratamiento) ante la posibilidad de que fuera la causa y continuó con RBV y P-INF. El paciente recibió el alta cinco días después con una amilasa de 365 UI/L.

En la semana 12 tras el inicio de tratamiento, la carga viral fue indetectable, Hb 109 g/L, recuento de neutrófilos $1,1 \times 10^9$ nº/L y plaquetas 158×10^9 nº/L. Continuará el tratamiento sin Telaprevir hasta la semana 24.

Discusión

La pancreatitis inducida por fármacos no se relaciona con ningún grupo terapéutico, concreto, aunque existen varios antiretrovirales a los que se puede asociar como Estavudina, Didanosina, y otros fármacos como RBV junto a P-INF

La pancreatitis no se encuentra entre las reacciones adversas descritas en ficha técnica de Telaprevir, pero sí como poco frecuente (≥1/10.00 a < 1/100) para P-INF alfa (2a o 2b) junto a RBV. Dado que los tres fármacos se iniciaron al mismo tiempo y no se encontró otra posible causa, se valoró que fuera uno de estos tres fármacos el responsable. Sin embargo, al suspender Telaprevir y, continuar con P-INF alfa 2a más RBV, el paciente no ha vuelto a sufrir ninguna molestia o síntomas que sugieran pancreatitis hasta la fecha (siete semanas tras suspender Telaprevir). En consecuencia, parece adquirir un mayor peso la posibilidad de que fuese Telaprevir el causante de dicha reacción.

Se realizo una búsqueda en MEDLINE el 17/01/13 con las palabras «telaprevir» y «pancreatitis» o «dolor abdominal» o «abdominal pain» o «amylase» (en texto libre y sin ningún límite) y no se encontró ningún resultado que mostrara hasta la fecha de búsqueda ningún dato publicado de pancreatitis por Telaprevir.

El algoritmo de Karch-Lasagna modificado establece como «posible» la relación entre pancreatitis y Telaprevir, existiendo una secuencia temporal entre el uso del fármaco y su aparición, así como entre la suspensión del mismo y la mejoría

Nota

Esta reacción ha sido notificada online a través del Programa de la Tarjeta Amarilla al Centro de Farmacovigilancia (FEDRA) en la Región de Murcia.

Bibliografía

1. Yang AL, Vadhavkar S, Singh G, Omary MB. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States. Arch Intern Med. 2008 Mar 24;168(6):649-56.
2. Chris E. Forsmark, John Baillie. AGA Institute Technical Review on Acute Pancreatitis. Gastroenterology. 2007;132:2022-44.
3. Boletín De la Tarjeta amarilla. Numero 20. Octubre 2004. Centro regional de farmacovigilancia de Castilla y León.
4. Boletín de Publicación de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios Farmacovigilancia de la Comunitat Valenciana. Pancreatitis inducida por fármacos. no72.
5. B.W. Marcel Spanier, Hans A.R.E. Tuynman, René W.M. van der Hulst, Marcel G.W. Dijkgraaf, Marco J. Bruno. Acute Pancreatitis and Concomitant Use of Pancreatitis-Associated Drugs. Am J Gastroenterol. 2011;106:2183-8.
6. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2011;364(25):2405-16.
7. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2009;360 (18):1827-38.
8. Ficha Técnica del fármaco. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf

P. Selvi Sabater[1]*, A. Espuny Miró[2], E. D. Muñoz Bertrán[3] y J. Plaza Aniorte[4]

[1]Farmacéutico Residente de Farmacia Hospitalaria, Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia, España. [2]Doctor en Farmacia, Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria, Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia, España. [3]Médico Especialista en Aparato Digestivo, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia, España. [4]Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria, Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia, España.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: pbselvi@gmail.com (Pablo Selvi Sabater)

Recibido el 25 de febrero de 2013; aceptado el 25 de marzo de 2013.
DOI: 10.7399/FH.2013.37.3.549

Tratamiento con ciclodextrina para la enfermedad de Niemann Pick

Treatment with cyclodextrin for Niemann Pick s disease

Introducción

La enfermedad de Nieman Pick tipo C (NP-C) es una enfermedad neurológica potencialmente mortal y muy grave; se hereda de forma autosómica recesiva. Tiene una incidencia mínima estimada de 1:150.000 recién nacidos vivos, manifestándose habitualmente en el período infantil medio-tardío. Provoca síntomas neurológicos y deterioro cognitivo progresivo[1].

Se produce por un defecto del transporte celular del colesterol exógeno, lo que lleva a una acumulación del colesterol libre en los lisosomas de diversos tejidos así como de algunos esfingolípidos en hígado o cerebro[1].

El 26 de febrero de 2010, se presentó una solicitud de fármaco huérfano en la Oficina de Desarrollo de producto huérfano para el uso de hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) en el tratamiento de la enfermedad de NP-C sobre la base de prometedores datos neurológicos que se encuentran en los animales NPC tratados con HPBCD. El 17 de mayo de 2010, la FDA concedió la designación de fármaco huérfano[2].

HPBCD es la única sustancia identificada hasta el momento que ha conseguido prolongar la esperanza de vida en los modelos animales de ratón con enfermedad NP-C (mínimo 100%) y /o retrasar el inicio de la sintomatología neurológica (modelo animal de gato y de ratón)[3].

Descripción del caso

Paciente mujer de 2 años y 10 meses diagnosticada a los 2 años de la enfermedad NP-C. En abril de 2012 comienza tratamiento con HPBCD. Todas las dosis se administran en bolos por vía intratecal cada 15 días, comenzando con una dosis inicial de 175 mg, continuando con una dosis de 250 mg, posteriormente se incrementó a 300 mg 1 dosis, nuevo incremento a 350 mg hasta un total de 3 administraciones y posteriormente se incrementa de nuevo la dosis a 400 mg 1 dosis, la siguiente dosis fue de 450 mg, rebajando posteriormente a 400 mg hasta un total de 14 administraciones. El protocolo de manejo de la medicación ha sido adaptado del protocolo original de la Dra. Caroline Hastings de Estados Unidos[3]. En nuestra paciente se descartó la administración por vía intravenosa debido a que presentaba síntomas neurológicos avanzados y a que la administración por esta vía no permite que la medicación atraviese la barrera hematoencefálica.

El nombre del medicamento es Trappsol® (LABORATORIO: Cyclodextrin Technologies Development). Se presenta en forma de polvo no estéril.

Los trámites para adquirir el medicamento se realizan a través de La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, solicitando la importación a través de la página de Gestión de Medicamentos en situaciones especiales. La solicitud se realiza por paciente, aportando informe médico, autorización del centro donde se va a administrar el tratamiento e impreso de uso de medicamentos fuera de indicaciones. El paciente y/o tutor debe firmar el correspondiente consentimiento informado. Se debe adjuntar a la solicitud al Ministerio la confirmación de suministro por parte del laboratorio fabricante al hospital correspondiente, para obtener la autorización de la Agencia Española del Medicamento. El laboratorio exige un pago por adelantado para importar la medicación.

La elaboración de todas las preparaciones se realizó en el Servicio de Farmacia siguiendo las normas de correcta elaboración y control de calidad de las fórmulas magistrales y preparados oficinales, en adaptación al RD 175/2001 del 23 de Febrero en cabina de flujo

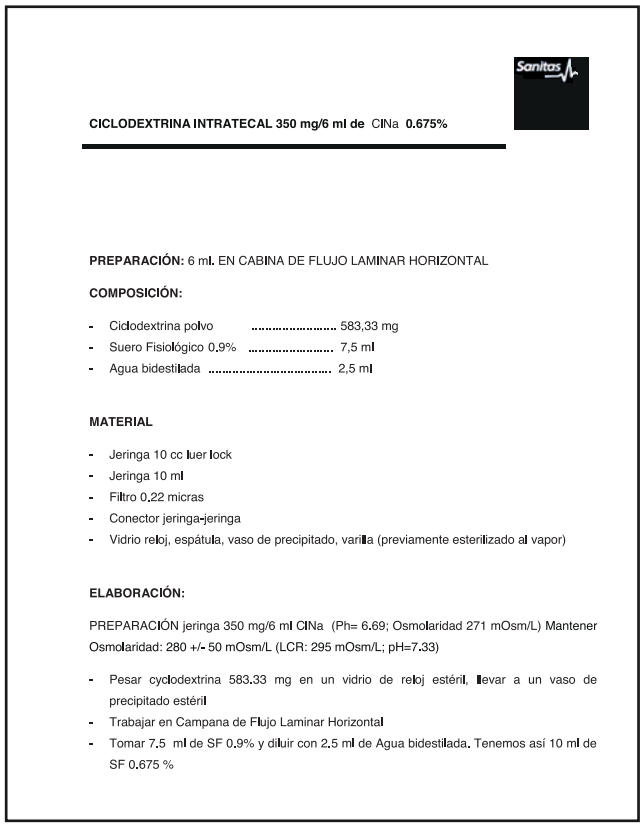
laminar horizontal en ambiente estéril. Todo el material empleado para la pesada de la medicación fue esterilizado previamente. El peso y la disolución se realizaron en condiciones asépticas en una sala limpia (clase ISO 5). La disolución se realiza con suero fisiológico al 0.9% para la dosis de 175 mg; y en SF 0,675 % para la dosis de 375 mg y 525 mg. La esterilidad final se consigue filtrando la solución preparada con filtro de 0,22 micras en cabina de flujo laminar horizontal, obteniendo una solución de 6 ml con la concentración deseada (figura 1).

Hasta la fecha ha recibido un total de 22 dosis y se ha conseguido que la enfermedad se estabilice en cuanto a las secuelas neurológicas. La paciente se encuentra en una situación clínica similar según la evolución del NPC clinical severity scale, pero con mejoría en los potenciales auditivos de tronco. La paciente presentó dos crisis convulsivas con fiebre; se desconoce si se deben a la propia enfermedad o a la medicación.

Comentarios

Hasta el momento sólo se conocen dos casos tratados con HPBCD en nuestro país. Teniendo en cuenta el mal pronóstico de esta enfermedad y en la que no hay claramente un tratamiento establecido, la administración de HPBCD en nuestra paciente ha conseguido estabilizar la enfermedad al menos a nivel neurológico. No obstante será necesario hacer una valoración completa para confirmar si se sigue manteniendo la misma respuesta, y sin la aparición de efectos adversos a la medicación a medio y largo plazo.

En conclusión, HPBCD parece ser la única alternativa en el tratamiento de la enfermedad NP-C, si bien su utilización en esta indicación todavía no está aprobada por



CICLODEXTRINA INTRATECAL 350 mg/6 ml de ClNa **0.675%**

PREPARACIÓN: 6 ml. EN CABINA DE FLUJO LAMINAR HORIZONTAL

COMPOSICIÓN:

- Ciclodextrina polvo ..... 583,33 mg
- Suero Fisiológico 0,9% ..... 7,5 ml
- Agua bidestilada ..... 2,5 ml

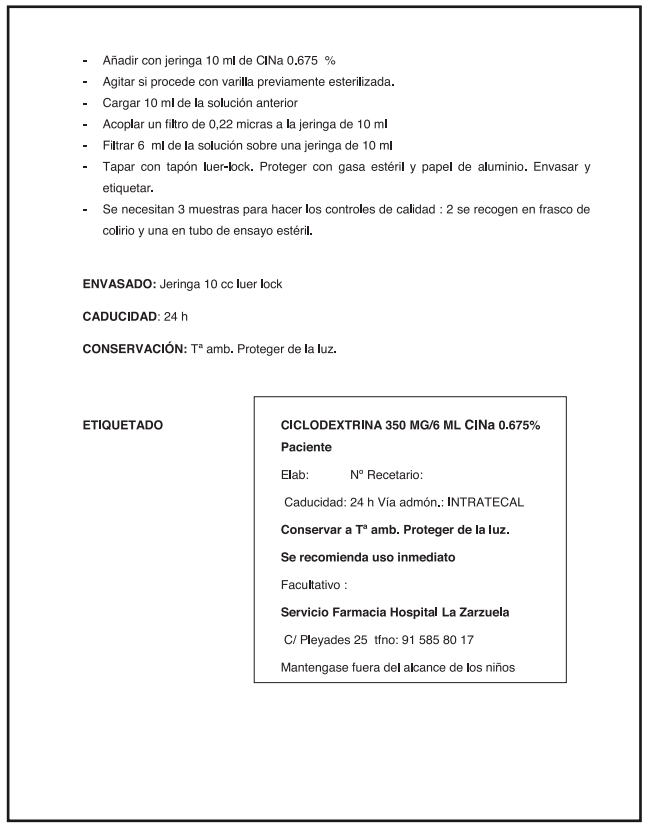
MATERIAL

- Jeringa 10 cc luer lock
- Jeringa 10 ml
- Filtro 0,22 micras
- Conector jeringa-jeringa
- Vidrio reloj, espátula, vaso de precipitado, varilla (previamente esterilizado al vapor)

ELABORACIÓN:

PREPARACIÓN jeringa 350 mg/6 ml ClNa (Ph= 6.69; Osmolaridad 271 mOsm/L) Mantener Osmolaridad: 280 +/- 50 mOsm/L (LCR: 295 mOsm/L; pH=7.33)

- Pesar cyclodextrina 583.33 mg en un vidrio de reloj estéril, llevar a un vaso de precipitado estéril
- Trabajar en Campana de Flujo Laminar Horizontal
- Tomar 7.5 ml de SF 0.9% y diluir con 2.5 ml de Agua bidestilada. Tenemos así 10 ml de SF 0.675 %



- Añadir con jeringa 10 ml de ClNa 0.675 %
- Agitar si procede con varilla previamente esterilizada.
- Cargar 10 ml de la solución anterior
- Acoplar un filtro de 0,22 micras a la jeringa de 10 ml
- Filtrar 6 ml de la solución sobre una jeringa de 10 ml
- Tapar con tapón luer-lock. Proteger con gasa estéril y papel de aluminio. Envasar y etiquetar.
- Se necesitan 3 muestras para hacer los controles de calidad : 2 se recogen en frasco de colirio y una en tubo de ensayo estéril.

ENVASADO: Jeringa 10 cc luer lock

CADUCIDAD: 24 h

CONSERVACIÓN: Tª amb. Proteger de la luz.

ETIQUETADO

CICLODEXTRINA 350 MG/6 ML ClNa 0.675%
Paciente
Elab: Nº Recetario:
Caducidad: 24 h Vía admón.: INTRATECAL
Conservar a Tª amb. Proteger de la luz.
Se recomienda uso inmediato
Facultativo :
Servicio Farmacia Hospital La Zarzuela
C/ Pleyades 25 tfno: 91 585 80 17
Mantengase fuera del alcance de los niños

Figura 1. *Hoja de elaboración.*

las agencias reguladoras. La experiencia de la que se dispone con la medicación es aún limitada y se desconoce los efectos a largo plazo. Serían necesarios más estudios y un mayor seguimiento de los pacientes en el tiempo para poder valorar la eficacia y seguridad de este medicamento en la enfermedad de NP-C.

Bibliografía

1. Pineda Marfá M. Enfermedad de Niemann-Pick C. Clínica Neurológica.2012; 1:3-5.
2. Patterson MC, Vecchio D, Prady H et al. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. Lancet, Published online August 2 2007. 2007; 143: 1204-11.
3. Intrathecal Administration of Hydroxy-Propyl-Beta-Cyclodextrin (HPBCD) using a Medtronic SynchroMed II Programmable Drug Infusion System in Identical Twin Patients with Niemann Pick Type C Disease.

Sonia Cruz-Pardos*, Patricia García-Poza y Francisco-Javier Sánchez-García

Servicio de Farmacia; Hospital La Zarzuela; Madrid (España)

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: sonjacruz@yahoo.es (Sonia Cruz Pardos)
Correo postal: C/ Pinar de San José, 23. Portal G, piso 5, puerta 8. 28054 Madrid

Recibido el 7 de octubre de 2012; aceptado el 25 de marzo de 2013.
DOI: 10.7399/FH.2013.37.3.555