

Farmacia HOSPITALARIA

Volumen 38. Número 4. Julio-Agosto 2014

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

Versión completa de la revista en www.sefh.es y www.farmaciahospitalaria.grupoaulamedica.com

Originales

- 257 **Análisis de minimización de costes de abatacept subcutáneo en el tratamiento de la artritis reumatoide en España**
R. Ariza, A. van Walsem, C. Canal, C. Roldán, L. Betegón, I. Oyagüez y K. Janssen
- 266 **Coste-efectividad a largo plazo de ticagrelor frente a clopidogrel en síndrome coronario agudo en España**
E. Molina-Cuadrado, H. Mateo-Carrasco, P. Nieto-Guindo y P. Rodríguez-Gómez
- 276 **Seguridad en la administración intravenosa de medicamentos mediante bombas de infusión inteligentes**
C. Gómez-Baraza, M.ª J. Agustín-Ferrández, P. I. Palomo-Jiménez, J. M. Real-Campaña y R. Abad-Sazatornil
- 283 **Validación de polimorfismos genéticos asociados a toxicidad al tratamiento quimioterápico en pacientes de cáncer colorrectal**
L. Cortejoso, M.ª I. García, P. García-Alfonso, C. Grávalos, L. Robles, E. González-Haba, M.ª Sanjurjo y L. A. López-Fernández
- 291 **Adherencia, satisfacción y calidad de vida relacionada con la salud en pacientes infectados por el VIH con tratamiento antirretroviral en España. Estudio ARPAS**
J. M. Ventura Cerdá, M.ª T. Martín Conde, R. Morillo Verdugo, M.ª Yébenes Cortés y M. A. Casado Gómez
- 300 **Análisis de la toxicidad ocular de los colirios de voriconazol y fluconazol con HET-CAM**
A. Fernández-Ferreiro, M. González Barcia, M. Gil Martínez, J. Blanco Mendez, M. J. Lamas Díaz y F. J. Otero Espinar
- 305 **Prevalencia de medicación potencialmente inapropiada en pacientes ancianos hospitalizados utilizando criterios explícitos**
C. Galán Retamal, R. Garrido Fernández, S. Fernández Espínola, A. Ruiz Serrato, M. A. García Ordoñez y V. Padilla Marín
- 317 **Análisis coste-efectividad de aflibercept en combinación con FOLFIRI en el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico**
C. Pericay, C. Frías, A. Abad, M.ª J. Lamas Díaz, M.ª Echave, I. Oyagüez, M. Rubio, E. Giménez, S. Naoshy y F. Joulain
- 328 **Falta de adherencia al tratamiento como causa de hospitalización**
M. Álvarez Payero, N. Martínez López de Castro, Marisol Ucha Samartín, A. Martín Vila, C. Vázquez López y G. Piñeiro Corrales

Comunicaciones breves

- 334 **Hacia un nuevo modelo de gestión de farmacia en la asistencia integral del paciente con enfermedad renal crónica**
M. Muros-Ortega, R. Ramos y M. Molina

Revisiones

- 338 **Revisión de las interacciones farmacológicas de los fármacos antineoplásicos orales dispensados en un Servicio de Farmacia**
E. Sánchez Gómez y Y. Arco Prados
- 364 **Actualización del uso de fármacos durante el embarazo: categorías de riesgo**
M. Gallego Úbeda, L. Delgado Téllez de Cepeda, M.ª de los A. Fernández de Sevilla, A. de Lorenzo Pinto y F. Tutau Gómez

Casos clínicos

- 379 **Tratamiento con urea como alternativa al tolvaptán en el síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética**
I. Gómez Valbuena, L. Alonso Pérez, D. Alioto, I. Cañamares Orbis y J. M. Ferrari Piquero

Cartas al director

- 381 **¿Son las bases de datos bibliográficas una buena fuente de la evidencia científica en la retirada de fármacos del mercado?**
B. Proy Vega, N. Cano Cuenca, J. Solís García del Pozo y J. Jordán
- 382 **Absorción sistémica de vancomicina oral en pacientes con colitis: a propósito de 2 casos**
I. Loizaga Díaz, B. Balzola Regout, M.ª L. Vilella Ciriza y G. Ezpeleta Lobato
- 384 **Manejo de artritis idiopática juvenil sistémica en pediatría con agentes biológicos: a propósito de un caso**
M.ª T. Brieva Herrero, I. Pérez, M. Cardenas y B. Isla
- 386 **Rituximab intralesional en linfoma de anejos oculares**
P. Crespo Robledo y M. J. Vázquez Castillo





Farmacia HOSPITALARIA

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

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

Directora

Dra. Guadalupe Piñeiro Corrales

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

D. Miguel Ángel Calleja Hernández

Comité Asesor

Dra. M^a José Otero López

Dr. Eduardo López Briz

Dra. Olga Delgado Sánchez

Dra. Rosario Olivera Fernández

Dra. Azucena Aldaz Pastor

Dr. José Manuel Martínez Sesmero

Dr. Ramón Morillo Verdugo

Dra. M^a 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



Edición y Administración
Grupo Aula Médica, S.L.

OFICINA

Isabel Colbrand, 10-12
Oficina 140, Planta 5.ª - 28050 Madrid
Tel.: 913 446 554 - Fax: 913 446 586
www.aulamedica.es

Dep. Legal: M-39.835-2012

© Grupo Aula Médica, S.L. 2014

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

Copyright 2014 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).

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

Suscripción y pedidos
Grupo Aula Médica, S.L.

Tarifas de suscripción:

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

- Por teléfono: 913 576 609
- Por fax: 913 576 521
- Por e-mail: consuelo@grupoaulamedica.com

www.aulamedica.es
www.libreriasaulamedica.com



Farmacia HOSPITALARIA

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

JUNTA DE GOBIERNO SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

Presidente

D. José Luis Poveda Andrés

Vicepresidente

D. Miguel Ángel Calleja Hernández

Tesorera

Dña. María Inmaculada Torre Lloveras

Secretaria

Dña. Montserrat Pérez Encinas

Delegado Autonómico Andalucía

D. Ramón Morillo Verdugo

Delegado Autonómico Aragón

Dña. Reyes Abad Sazatornil

Delegado Autonómico Baleares

Dña. Iciar Martínez López

Delegado Autonómico Canarias

D. Héctor Alonso Ramos

Delegado Autonómico Cantabria

Dña. Teresa Giménez Poderós

Delegado Autonómico Castilla y León

Dña. M^a del Pilar González Pérez

Delegado Autonómico Castilla-La Mancha

Dña. Milagro Hernández Sansalvador

Delegado Autonómico Cataluña

Dña. Elvira Gea Rodríguez

Delegado Autonómico Comunidad de Madrid

Dña. Eva María Negro Vega

Delegado Autonómico Comunidad de Murcia

Dña. Carmen Mira Sirvent

Delegado Autonómico Comunidad Valenciana

D. José Luis Marco Garbayo

Delegado Autonómico Extremadura

D. Luis Carlos Fernández Lisón

Delegado Autonómico Galicia

Dña. Guadalupe Piñeiro Corrales

Delegado Autonómico La Rioja

Dña. Rebeca Apiñaniz Apiñaniz

Delegado Autonómico Navarra

Dña. Azucena Aldaz Pastor

Delegado Autonómico País Vasco

Dña. M^a Dolores Martínez García

Delegado Autonómico Principado de Asturias

Dña. Ana Lozano Blázquez

Vocal de Residentes

D. Juan Enrique Martínez de la Plata



Farmacia HOSPITALARIA

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

Sumario

Volumen 38. Número 4.
Julio-Agosto 2014

Originales

- 257 Análisis de minimización de costes de abatacept subcutáneo en el tratamiento de la artritis reumatoide en España
R. Ariza, A. van Walsem, C. Canal, C. Roldán, L. Betegón, I. Oyagüez y K. Janssen
- 266 Coste-efectividad a largo plazo de ticagrelor frente a clopidogrel en síndrome coronario agudo en España
E. Molina-Cuadrado, H. Mateo-Carrasco, P. Nieto-Guindo y P. Rodríguez-Gómez
- 276 Seguridad en la administración intravenosa de medicamentos mediante bombas de infusión inteligentes
C. Gómez-Baraza, M.ª J. Agustín-Ferrández, P. I. Palomo-Jiménez, J. M. Real-Campaña y R. Abad-Sazatornil
- 283 Validación de polimorfismos genéticos asociados a toxicidad al tratamiento quimioterápico en pacientes de cáncer colorrectal
L. Cortejojo, M.ª I. García, P. García-Alfonso, C. Grávalos, L. Robles, E. González-Haba, M.ª Sanjurjo y L. A. López-Fernández
- 291 Adherencia, satisfacción y calidad de vida relacionada con la salud en pacientes infectados por el VIH con tratamiento antirretroviral en España. Estudio ARPAS
J. M. Ventura Cerdá, M.ª T. Martín Conde, R. Morillo Verdugo, M.ª Yébenes Cortés y M. A. Casado Gómez
- 300 Análisis de la toxicidad ocular de los colirios de voriconazol y fluconazol con HET-CAM
A. Fernández-Ferreiro, M. González Barcia, M. Gil Martínez, J. Blanco Mendez, M. J. Lamas Díaz y F. J. Otero Espinar
- 305 Prevalencia de medicación potencialmente inapropiada en pacientes ancianos hospitalizados utilizando criterios explícitos
C. Galán Retamal, R. Garrido Fernández, S. Fernández Espínola, A. Ruiz Serrato, M. A. García Ordoñez y V. Padilla Marín
- 317 Análisis coste-efectividad de aflibercept en combinación con FOLFIRI en el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico
C. Pericay, C. Frías, A. Abad, M.ª J. Lamas Díaz, M.ª Echave, I. Oyagüez, M. Rubio, E. Giménez, S. Naosby y F. Joulain
- 328 Falta de adherencia al tratamiento como causa de hospitalización
M. Álvarez Payero, N. Martínez López de Castro, Marisol Ucha Samartín, A. Martín Vila, C. Vázquez López y G. Piñeiro Corrales

Comunicaciones breves

- 334 Hacia un nuevo modelo de gestión de farmacia en la asistencia integral del paciente con enfermedad renal crónica
M. Muros-Ortega, R. Ramos y M. Molina

Sumario (cont.)

Volumen 38. Número 4.
Julio-Agosto 2014

Revisiones

- 338 Revisión de las interacciones farmacológicas de los fármacos antineoplásicos orales dispensados en un Servicio de Farmacia
E. Sánchez Gómez y Y. Arco Prados
- 364 Actualización del uso de fármacos durante el embarazo: categorías de riesgo
M. Gallego Úbeda, L. Delgado Téllez de Cepeda, M.^a de los A. Fernández de Sevilla, A. de Lorenzo Pinto y F. Tutau Gómez

Casos clínicos

- 379 Tratamiento con urea como alternativa al tolvaptán en el síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética
I. Gómez Valbuena, L. Alonso Pérez, D. Alioto, I. Cañamares Orbis y J. M. Ferrari Piquero

Cartas al director

- 381 ¿Son las bases de datos bibliográficas una buena fuente de la evidencia científica en la retirada de fármacos del mercado?
B. Proy Vega, N. Cano Cuenca, J. Solís García del Pozo y J. Jordán
- 382 Absorción sistémica de vancomicina oral en pacientes con colitis: a propósito de 2 casos
I. Loizaga Díaz, B. Balzola Regout, M.^a L. Vilella Ciriza y G. Ezpeleta Lobato
- 384 Manejo de artritis idiopática juvenil sistémica en pediatría con agentes biológicos: a propósito de un caso
M.^a T. Brieva Herrero, I. Pérez, M. Cardenas y B. Isla
- 386 Rituximab intralesional en linfoma de anejos oculares
P. Crespo Robledo y M. J. Vázquez Castillo



Farmacia HOSPITALARIA

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

Contents

Volume 38. Number 4.
July-August 2014

Originals

- 257 Cost-minimization analysis of subcutaneous abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis in Spain
R. Ariza, A. van Wallem, C. Canal, C. Roldán, L. Betegón, I. Oyagüez and K. Janssen
- 266 Long-term cost-effectiveness of ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndrome in Spain
E. Molina-Cuadrado, H. Mateo-Carrasco, P. Nieto-Guindo and P. Rodríguez-Gómez
- 276 Intravenous drugs infusion safety through smart pumps
C. Gómez-Baraza, M.^a J. Agustín-Ferrández, P. I. Palomo-Jiménez, J. M. Real-Campaña and R. Abad-Sazatornil
- 283 Validation of genetic polymorphisms associated to the toxicity of chemotherapy in colorectal cancer patients
L. Cortejoso, M.^a I. García, P. García-Alfonso, C. Grávalos, L. Robles, E. González-Haba, M.^a Sanjurjo and L. A. López-Fernández
- 291 Adherence, satisfaction and health-related quality of life in HIV-infected patients with antiretroviral therapy in Spain. The ARPAS study
J. M. Ventura Cerdá, M.^a T. Martín Conde, R. Morillo Verdugo, M.^a Yébenes Cortés and M. A. Casado Gómez
- 300 Analysis of ocular toxicity of fluconazole and voriconazole eyedrops using HET-CAM
A. Fernández-Ferreiro, M. González Barcia, M. Gil Martínez, J. Blanco Mendez, M. J. Lamas Díaz and F. J. Otero Espinar
- 305 Prevalence of potentially inappropriate medication in hospitalized elderly patients by using explicit criteria
C. Galán Retamal, R. Garrido Fernández, S. Fernández Espínola, A. Ruiz Serrato, M. A. García Ordoñez and V. Padilla Marín
- 317 Cost-effectiveness analysis of aflibercept in combination with FOLFIRI in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer
C. Pericay, C. Frías, A. Abad, M.^a J. Lamas Díaz, M.^a Echave, I. Oyagüez, M. Rubio, E. Giménez, S. Naosby and F. Joulain
- 328 Medication non-adherence as a cause of hospital admissions
M. Álvarez Payero, N. Martínez López de Castro, Mariisol Ucha Samartín, A. Martín Vila, C. Vázquez López and G. Piñeiro Corrales

Brief communications

- 334 Toward a new model of pharmacy management comprehensive care of patients with chronic kidney disease
M. Muros-Ortega, R. Ramos and M. Molina

Contents (cont.)

Volume 38. Number 4.
July-August 2014

Reviews

- 338 Review of pharmacological interactions of oral anticancer drugs provided at pharmacy department
E. Sánchez Gómez and Y. Arco Prados
- 364 An update in drug use during pregnancy: risk classification
M. Gallego Úbeda, L. Delgado Téllez de Cepeda, M.^a de los A. Fernández de Sevilla, A. de Lorenzo Pinto and F. Tutau Gómez

Clinical cases

- 379 Treatment with urea as an alternative to tolvaptan for the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone
I. Gómez Valbuena, L. Alonso Pérez, D. Alioto, I. Cañamares Orbis and J. M. Ferrari Piquero

Letters to the editor

- 381 Are scientific literature databases a good source of scientific evidence for discontinuing a drug from the market?
B. Proy Vega, N. Cano Cuenca, J. Solís García del Pozo and J. Jordán
- 382 Systemic absorption of oral vancomycin in colitis patients. A propos of 2 cases
I. Loizaga Díaz, B. Balzola Regout, M.^a L. Vilella Ciriza and G. Ezpeleta Lobato
- 384 Management of systemic idiopathic juvenile arthritis in pediatrics with biological agents: a propos of a case
M.^a T. Brieva Herrero, I. Pérez, M. Cardenas and B. Isla
- 386 Intralesional rituximab in ocular adnexal lymphoma
P. Crespo Robledo and M. J. Vázquez Castillo



ORIGINALES

Análisis de minimización de costes de abatacept subcutáneo en el tratamiento de la artritis reumatoide en España

R. Ariza¹, A. van Walsem², C. Canal³, C. Roldán⁴, L. Betegón³, I. Oyagüez⁴ y K. Janssen²

¹Reumatología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. ²MAPI Consultancy. The Netherlands. ³Pharmaeconomics Department. Bristol-Myers Squibb. Iberia. Madrid. ⁴Pharmacoconomics & Outcomes Research Iberia. Spain.

Resumen

Objetivo: Comparar, desde la perspectiva del Sistema Sanitario, el coste del tratamiento con abatacept subcutáneo en pacientes con artritis reumatoide tras fracaso a metotrexato, frente al resto de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad disponibles en España con indicación en primera línea de terapia biológica.

Métodos: Una comparación indirecta demostró eficacia y seguridad de abatacept subcutáneo comparables a abatacept intravenoso, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab y tocilizumab, por lo que se optó por una minimización de costes. El análisis incluyó costes farmacológicos y de administración (€, 2013) para un paciente "tipo" de 70 kg y un horizonte temporal de tres años. Se aplicó una tasa anual de descuento del 3%. Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos.

Resultados: Abatacept subcutáneo tuvo un coste anual de 10.760,41 € durante el primer año, 10.261,29 € en los años siguientes, y un coste total de 29.953,89 € a los tres años, generando ahorros (rango -831,41 € versus infliximab a -9.741,69 € versus tocilizumab) frente a los demás antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Las mayores diferencias entre fármacos se observaron durante el primer año de tratamiento. Abatacept subcutáneo se asoció a ahorros en el 100% de las simulaciones del análisis de sensibilidad probabilístico versus adalimumab, certolizumab, etanercept y golimumab, en más del 99,6% versus abatacept intravenoso y tocilizumab y en el 62,3% versus infliximab.

Conclusiones: En base a los resultados, el tratamiento con abatacept subcutáneo genera ahorros frente a abatacept intravenoso, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab y tocilizumab en pacientes con artritis reumatoide que inician tratamiento con fármacos antirreumáticos biológicos.

PALABRAS CLAVE

Minimización de costes; Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos; Artritis reumatoide

Cost-minimization analysis of subcutaneous abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis in Spain

Abstract

Objective: To compare the cost of treating rheumatoid arthritis patients that have failed an initial treatment with methotrexate, with subcutaneous abatacept versus other first-line biologic disease-modifying antirheumatic drugs.

Method: Subcutaneous abatacept was considered comparable to intravenous abatacept, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab and tocilizumab, based on indirect comparison using mixed treatment analysis. A cost-minimization analysis was therefore considered appropriate. The Spanish Health System perspective and a 3 year time horizon were selected. Pharmaceutical and administration costs (€, 2013) of all available first-line biological disease-modifying antirheumatic drugs were considered. Administration costs were obtained from a local costs database. Patients were considered to have a weight of 70 kg. A 3% annual discount rate was applied. Deterministic and probabilistic sensitivity analyses were performed.

Results: Subcutaneous abatacept proved in the base case to be less costly than all other biologic antirheumatic drugs (ranging from € -831.42 to € -9,741.69 versus infliximab and tocilizumab, respectively). Subcutaneous abatacept was associated with a cost of € 10,760.41 per patient during the first year of treatment and € 10,261.29 in subsequent years. The total 3-year cost of subcutaneous abatacept was € 29,953.89 per patient. Sensitivity analyses proved the model to be robust. Subcutaneous abatacept remained cost-saving in 100% of probabilistic sensitivity analysis simulations versus adalimumab, certolizumab, etanercept and golimumab, in more than 99.6% versus intravenous abatacept and tocilizumab and in 62.3% versus infliximab.

Conclusions: Treatment with subcutaneous abatacept is cost-saving versus intravenous abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab and tocilizumab in the management of rheumatoid arthritis patients initiating treatment with biological antirheumatic drugs.

KEYWORDS

Cost-minimization analysis; Disease-modifying antirheumatic drugs; Rheumatoid arthritis

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ioyaguez@porib.com (Itziar Oyagüez).

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica autoinmune caracterizada por el desarrollo de artritis erosiva simétrica y, en mayor o menor grado, manifestaciones extra-articulares¹. Se estima que un 0,5% de la población adulta española podría estar afectada, la mayoría con edades comprendidas entre los 30 y 59 años², coincidiendo con el periodo de mayor productividad laboral. La AR reduce entre 5 y 10 años la esperanza de vida de los pacientes y más del 50% desarrollan discapacidad grave a los 10 años del inicio de la enfermedad³. En España, se estima que hasta un 5% de todas las incapacidades laborales podrían deberse a la AR².

El tratamiento de la AR ha experimentado importantes avances en los últimos años; de centrarse en el control de síntomas, se ha pasado a conseguir la remisión clínica o un estado de baja actividad de la enfermedad⁴. Este cambio es debido, en parte, a la disponibilidad de una nueva familia de fármacos antirreumáticos moduladores de la enfermedad. Estos fármacos se conocen como FAMES biológicos por su naturaleza de anticuerpos monoclonales o proteínas de fusión de receptores, que actúan a nivel de los linfocitos T o B o inhibiendo, directa o indirectamente, la acción de citoquinas específicas⁵.

En España existen ocho FAMES biológicos disponibles para el tratamiento de pacientes refractarios a MTX: abatacept intravenoso (ABA IV), adalimumab (ADA), anakinra (ANA), certolizumab (CZP), etanercept (ETN), golimumab (GLM), infliximab (IFX) y tocilizumab (TCZ). Recientemente se dispone de una nueva formulación de ABA que permite su administración por vía subcutánea (ABA SC). Adicionalmente existe otro FAME biológico, rituximab (RTX), que por su perfil de seguridad, únicamente está indicado en pacientes que han fracasado al menos a un tratamiento con un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF) (anti-TNF α)⁶.

Hasta el momento solo se han realizado tres ensayos clínicos que de forma directa comparan estas alternativas terapéuticas entre sí, en población con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con MTX: el estudio ADACTA⁷ (fase IIIb-doble ciego) que comparó TCZ IV frente a ADA; el AMPLE⁸ (fase IIIb), que comparó ABA SC frente a ADA; y el estudio ACQUIRE⁹ (fase IV-doble ciego), que comparó ABA SC frente a ABA IV. Por lo tanto, la estimación de eficacia y seguridad relativa entre estos fármacos procede de estudios de comparación indirecta¹⁰⁻¹⁴. El más reciente¹⁰ comparó la eficacia y seguridad de ABA IV, ADA, ANA, CZP, ETN, GLM, IFX y TCZ. A partir de los resultados de eficacia y seguridad a las 24 y 52 semanas de tratamiento en los ensayos clínicos identificados, los autores concluyeron que todos los FAMES biológicos evaluados presentaban eficacia y seguridad comparables.

En la actualidad el gasto sanitario representa un importante porcentaje de los presupuestos generales del

Estado en España. En este contexto y considerando la elevada carga económica de la AR, la realización de evaluaciones económicas es de especial importancia para maximizar los resultados sanitarios con los recursos disponibles.

El objetivo de este estudio fue evaluar, desde la perspectiva del Sistema Sanitario español, las consecuencias económicas entre el tratamiento de pacientes con AR en primera línea de terapia biológica con ABA SC, frente a otras alternativas terapéuticas (ABA IV, ADA, CZP, ETN, GLM, IFX y TCZ).

Material y métodos

Se realizó un análisis de minimización de costes que comparó ABA SC frente a otros FAMES biológicos para el tratamiento en primera línea de pacientes con AR con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con un FAME incluyendo MTX.

Este tipo de análisis está indicado para comparar opciones terapéuticas que no han demostrado diferencias en cuanto a eficacia en una misma indicación pero se asocian a un consumo de recursos diferente. Por este motivo, en base a los recientes resultados que demuestran una eficacia y seguridad de ABA SC comparable a otros FAMES¹⁰, se optó por un análisis de minimización de costes para el presente estudio.

El horizonte temporal evaluado fue de 3 años, coincidiendo con el utilizado en otros análisis económicos de AR¹⁵.

Aplicando las recomendaciones actuales para el desarrollo de evaluaciones económicas en España¹⁶ se consideró una tasa de descuento del 3% anual. La tasa de descuento se aplica para ajustar los beneficios aportados por una intervención, de manera que se refleje la preferencia de obtener beneficios inmediatos frente a obtenerlos en un futuro. Para el cálculo de la tasa de descuento a aplicar se empleó un tipo de interés compuesto continuo¹⁷.

La perspectiva del estudio fue la del Sistema de Salud español, considerándose únicamente los siguientes costes directos sanitarios: coste farmacológico y coste de administración. El resto de costes asociados al manejo rutinario de los pacientes con AR, no se incluyeron en el modelo al considerarse equivalentes en todos los pacientes independientemente del FAME utilizado.

Los costes farmacológicos y de administración se calcularon desde la premisa de una completa adherencia y persistencia de los pacientes al tratamiento durante los tres años evaluados.

Tanto el coste farmacológico como el de administración reflejan las pautas utilizadas en la práctica clínica en España (Tabla 1), coincidentes con las fichas técnicas. Para IFX se asumió el escalado de dosis observado en práctica clínica española con un estudio observacional¹⁸ según el cual a los 6 meses de iniciar el tratamiento un 44% de los pacientes aumentó su dosis de 3 mg/kg a 5

Tabla 1. Pautas posológicas consideradas para los distintos FAMES

FAME	Pauta posológica
ABA SC	Una primera dosis de carga de ABA IV (10 mg/kg), al día siguiente comenzar con 125 mg de ABA SC semanal.
ABA IV	10 mg/kg en las semanas 0, 2 y 4 seguido de infusiones cada 4 semanas.
ADA	40 mg cada 2 semanas.
CZP	Dos inyecciones de 200 mg en las semanas 0, 2 y 4 seguido de una dosis de mantenimiento de 200 mg cada 2 semanas.
ETN	50 mg una vez a la semana.
GLM	50 mg una vez al mes.
IFX	3 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 y posteriormente cada 8 semanas. A los 6 meses de tratamiento el 8,3% de los pacientes acortarán su intervalo de dosificación de a 6 semanas y otro 44% aumentaría su dosis de 3 a 5 mg/kg.
TCZ	8 mg/kg una vez cada 4 semanas.

ABA IV: Abatacept intravenoso; ABA SC: Abatacept subcutáneo; ADA: Adalimumab; CZP: Certolizumab; ETN: Etanercept; FAME: Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; GLM: Golimumab; IFX: Infliximab; TCZ: Tocilizumab.

Tabla 2. Dosis y administraciones anuales

	1 ^{er} año de tratamiento		2 ^o año y subsiguientes	
	Viales por administración	Administraciones al año	Viales por administración	Administraciones al año
ABA SC	1,00	52	1,00	52
ABA IV	2,81	14	2,81	13
ADA	1,00	26	1,00	26
CZP	1,00	29	1,00	26
ETN	1,00	52	1,00	52
GLM	1,00	12	1,00	12
IFX	2,35	8,17	2,73	7,08
TCZ	7,03	13	7,03	13

ABA IV: Abatacept intravenoso; ABA SC: Abatacept subcutáneo; ADA: Adalimumab; CZP: Certolizumab; ETN: Etanercept; GLM: Golimumab; IFX: Infliximab; TCZ: Tocilizumab.

mg/kg y un 8,3% acortó su intervalo de dosificación de 8 a 6 semanas (Tabla 1).

Dados los resultados de estudios que demostraron la obtención de concentraciones efectivas sin la necesidad del uso de dosis de carga de ABA IV⁸ y el contexto económico actual, los expertos consultados consideraron adecuado que en el caso base del análisis se asumiese que el 50% de los pacientes que iniciaban tratamiento con ABA SC, recibirían una dosis de carga.

Las dosis de ABA IV, IFX y TCZ se calcularon para un peso promedio por paciente de 70,31kg¹⁹. El número de viales utilizados en cada administración de estos fármacos fue calculado desde la premisa del máximo aprovechamiento, es decir, sin desechar el remanente en los viales no acabados, que se asume se aprovecharía para tratar a otros pacientes (Tabla 2).

Para los costes de los medicamentos se consideró el precio de venta del laboratorio (PVL)²⁰ (€, octubre 2013), aplicándose el IVA y la deducción correspondiente (7,5%) estipulada en el Real Decreto-Ley 8/2010 (Tabla 3).

El coste de administración de los FAMES IV se calculó en función de la duración de infusión recomendada en

ficha técnica: 30 minutos para ABA IV, 1 hora para TCZ, y entre 1 y 2 horas para IFX.

ABA SC, CZP, GLM, ETN y ADA, al ser fármacos de administración subcutánea, son susceptibles de ser autoadministrados por el paciente; sin embargo, de forma conservadora se asumió que un 20% de éstos requerirían asistencia para su administración. Los costes unitarios asociados se obtuvieron de una base de datos de costes sanitarios nacionales²¹ (Tabla 3).

Todos los costes empleados en el modelo se expresaron en euros 2013.

Para evaluar la robustez de los resultados y su sensibilidad a la variación de ciertos parámetros se realizaron análisis de sensibilidad (AS) determinísticos, en los que las variables sujetas a mayor incertidumbre y que influyen en el análisis, son modificadas a fin de valorar su impacto sobre los resultados. Los parámetros modificados fueron: la proporción de pacientes tratados con ABA SC que requerían dosis de carga IV (0% y 100%) y la no re-utilización de viales inacabados. Además, se estudió un escenario con pautas de dosificación y escalados de dosis alternativos basados en los resultados de un estudio

Tabla 3. Coste unitario por vial de los distintos FAMES y coste asociado a la administración

Principio activo (nombre comercial)	Presentación (envase)	PVL por envase (€, 2013) ²⁰	PVL por vial (€, 2013)	PVL por vial-deducción (7,5%) (€, 2013)
ABA SC (Orencia* SC)	4 viales (125 mg/vial)	840,72 €	210,18 €	194,42 €
ABA IV (Orencia* IV)	1 vial (250 mg/vial)	334,82 €	334,82 €	309,71 €
ADA (Humira*)	2 viales (40 mg/vial)	1.028,29 €	514,15 €	475,58 €
CZP (Cimzia*)	2 viales (200 mg/vial)	948,00 €	474,00 €	438,45 €
ETN (Enbrel*)	4 viales (50 mg/vial)	947,22 €	236,81 €	219,04 €
GLM (Simponi*)	1 vial (50 mg/vial)	1.117,00 €	1.117,00 €	1.033,23 €
IFX (Remicade*)	1 vial (100 mg/vial)	536,28 €	536,28 €	496,06 €
TCZ (RoActemra*)	1 vial (80 mg/vial)	139,60 €	139,60 €	129,13 €
Coste asociado a la administración¹⁹				
Perfusión fármacos entre 1/2 h y 2 h por el servicio de enfermería			155,64 €	
Perfusión fármacos igual o menor a 1/2 h por el servicio de enfermería			127,35 €	
Actividades del servicio de enfermería (inyectables, extracciones y vacunas)			14,58 €	
*Únicamente se consideró que un 20% de los pacientes requerirían asistencia por parte del personal de enfermería en la administración de medicación subcutánea en base a la opinión de expertos. ABA IV: Abatacept intravenoso; ABA SC: Abatacept subcutáneo; ADA: Adalimumab; CZP: Certolizumab; ETN: Etanercept; FAME: Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; GLM: Golimumab; IFX: Infliximab; TCZ: Tocilizumab.				

observacional realizado en España²², en el cual se observaron escalados de dosis tanto en pacientes tratados con IFX como en los tratados con ADA (con aumento del 38% y del 4% de las dosis recomendadas en ficha técnica, respectivamente), a la vez que los pacientes tratados con ETN recibían dosis inferiores a las especificadas en ficha técnica (reducción del 1,2% de la dosis recomendada), así como un escenario sin escalado de dosis de IFX, manteniendo la dosis inicial recomendada en ficha técnica de 3 mg/kg.

Adicionalmente, y siguiendo las recomendaciones internacionales sobre manejo de la incertidumbre en evaluaciones económicas sanitarias, se realizó un AS probabilístico. Este tipo de análisis consiste en la realización de multitud de simulaciones donde se varía de forma aleatoria, mediante una distribución de probabilidad, el valor de los parámetros evaluados. En el presente modelo se realizaron 1.000 simulaciones para cada terapia, considerando una distribución gamma para los costes de administración y una distribución normal para el peso de los pacientes ($70,3 \pm 12,1$ kg)¹⁹.

Resultados

El coste total de ABA SC se estimó en 10.760,41€ durante el primer año de tratamiento y en 10.261,29€ para cada uno de los años siguientes. El coste total anual por paciente de cada terapia evaluada se muestra en la figura 1. En el caso base, ABA SC se asoció a un coste total inferior al de los demás FAMES analizados (Fig. 2). El coste total al final de los tres años para ABA SC fue de 29.953,89 € (considerando descuento anual del 3%) (Tabla 4). TCZ fue el FAME biológico asociado

a mayor coste total (39.695,68 €). En la Tabla 4 se detalla el coste total a tres años de todas las terapias, desglosando el coste farmacológico y el de administración. El concepto con mayor contribución (85%) al total fue el coste farmacológico. GLM fue el FAME con coste farmacológico más elevado, alcanzando los 35.609,63 € a los 3 años de tratamiento, mientras que TCZ se asoció al mayor coste de administración (5.809,74 € a los 3 años) (Tabla 4). La figura 2 representa la diferencia en costes de cada FAME respecto a ABA SC considerando el horizonte de 3 años (Fig. 2). ABA SC permaneció como la alternativa de menor coste en el 100% de los escenarios analizados. El tratamiento con ABA SC se asoció a mayores ahorros cuando se consideró sólo el coste a partir del segundo año y cuando no se permitió la re-utilización de viales (Tabla 5). El efecto de no considerar la re-utilización de viales supuso un aumento respecto al caso base, del coste total de ABA IV, ABA SC, IFX y TCZ. La mayor variación se registró para IFX y para TCZ con aumentos del coste del 14,35% y 11,78%, respectivamente. En los AS determinísticos ABA SC resultó una opción de menor coste en los escenarios estudiados, excepto en el caso de no considerar ningún escalado de dosis de IFX, en los que IFX, con un coste total en 3 años de 25.353,47 € por paciente, resultó la alternativa de menor coste.

Los resultados del AS probabilísticos demostraron mayor variabilidad en los FAMES de administración intravenosa: ABA IV, IFX y TCZ. ABA SC resultó la opción de menor coste en el 100% de las simulaciones frente a ADA, CZP, ETN y GLM, en un 99,9% de las simulaciones frente a ABA IV y en un 99,6% frente a TCZ. Adicionalmente se observó que ABA SC supuso

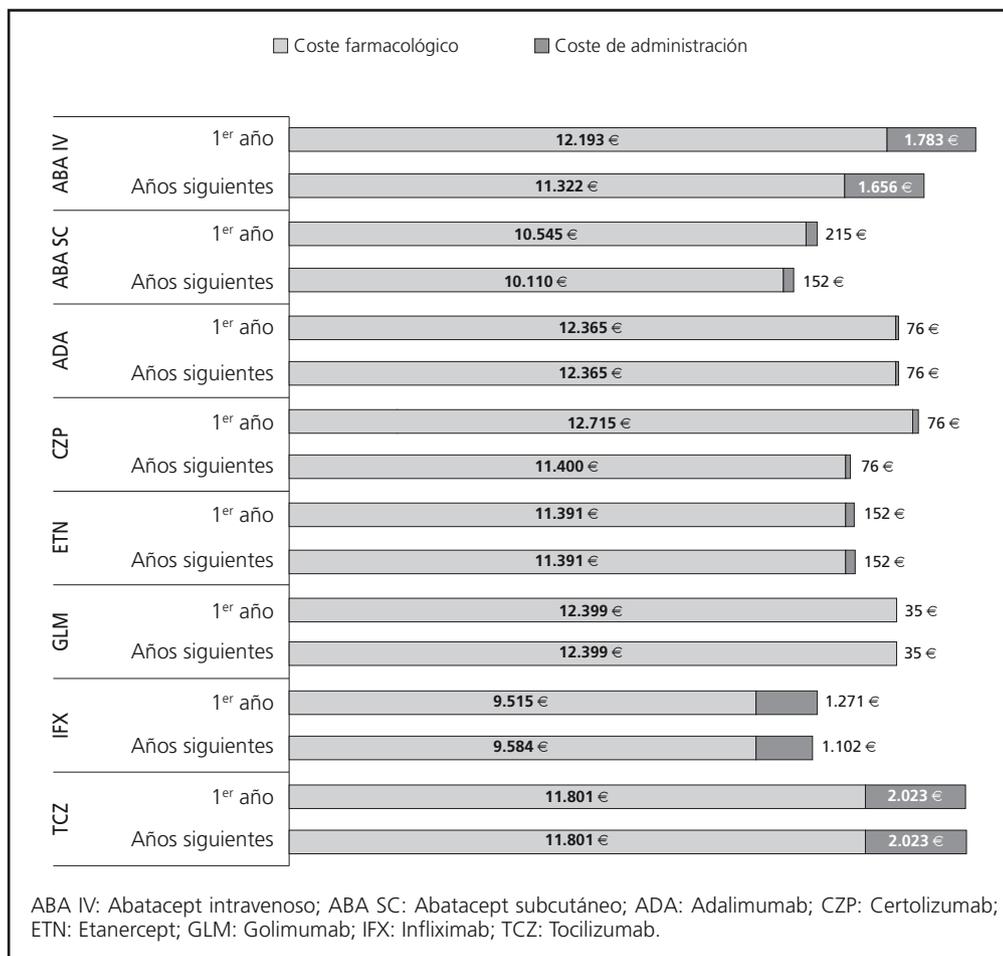


Figura 1. Coste total anual por paciente.

ahorros en un 62,3% de las simulaciones cuando se comparó con IFX (Fig. 3). Aun considerando la incertidumbre asociada al peso de los pacientes y a los costes de administración, ABA IV, ADA, CZP, ETN, GLM, IFX y TCZ, se asociaron a mayores costes totales que ABA SC.

Discusión

Los FAMEs considerados en este análisis (ABA SC, ABA IV, ADA, CZP, ETN, GLM, IFX y TCZ) son todos los actualmente autorizados en primera línea de terapia biológica en el tratamiento de pacientes con AR refractarios a MTX

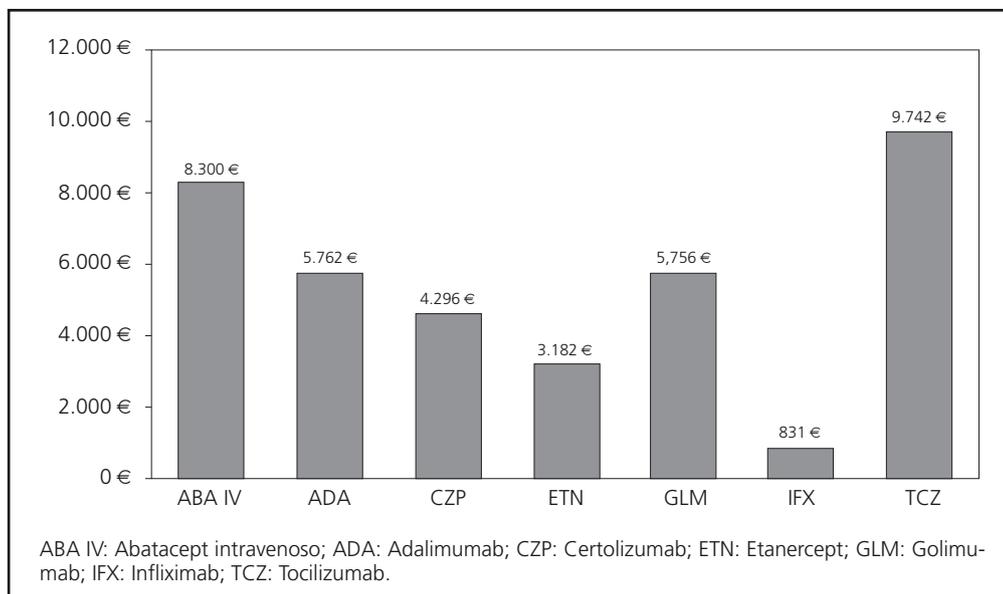


Figura 2. Coste adicional por paciente asociado al tratamiento de cada FAME respecto al tratamiento con ABA SC a los tres años (aplicando descuento anual del 3%).

Tabla 4. Resultados caso base: coste total a los 3 años

Tratamiento	Coste total (3 años) (€, 2013)	Coste farmacológico (€, 2013)	Coste de administración (€, 2013)
ABA SC	29.953,89 €	29.455,37 €	498,52 €
ABA IV	38.253,69 €	33.373,54 €	4.880,15 €
ADA	35.716,37 €	35.498,71 €	217,65 €
CZP	34.249,95 €	34.062,30 €	217,65 €
ETN	33.135,69 €	32.700,38 €	435,31 €
GLM	35.710,12 €	35.609,63 €	100,50 €
IFX	30.785,31 €	27.452,34 €	3.332,97 €
TCZ	39.695,58 €	33.885,84 €	5.809,74 €

ABA IV: Abatacept intravenoso; ABA SC: Abatacept subcutáneo; ADA: Adalimumab; CZP: Certolizumab; ETN: Etanercept; GLM: Golimumab; IFX: Infliximab; TCZ: Tocilizumab.

Tabla 5. Resultados de los análisis de sensibilidad determinísticos

Parámetro (caso base)	Valor en AS	ABA SC	ABA IV	ADA	CZP	ETN	GLM	IFX	TCZ
		Coste total	Coste total Δ vs ABA SC (%)						
Resultados caso base:		29.953,89 €	38.253,69 €	35.716,37 €	34.249,95 €	33.135,69 €	35.710,12 €	30.785,31 €	39.695,58 €
			8.299,80 € 27,71%	5.762,48 € 19,24%	4.296,06 € 14,34%	3.181,80 € 10,62%	5.756,23 € 19,22%	831,42 € 2,78%	9.741,69 € 32,52%
Reutilización de viales	SIN reutilización de viales	29.982,79 €	40.484,92 €	35.716,37 €	34.249,95 €	33.135,69 €	35.710,12 €	35.201,69 €	44.371,16 €
			10.502,13 € 35,03%	5.733,58 € 19,12%	4.296,06 € 14,34%	3.152,90 € 10,52%	5.727,34 € 19,10%	5.218,90 € 17,41%	14.388,37 € 47,99%
Escalado de dosis IFX ¹³	Escalado de dosis IFX, ADA, ETN ¹⁴	29.953,89 €	38.253,69 €	37.118,57 €	34.249,95 €	31.827,68 €	35.710,12 €	33.739,91 €	39.695,58 €
			8.299,80 € 27,71%	7.164,68 € 23,92%	4.296,06 € 14,34%	1.873,79 € 6,26%	5.756,23 € 19,22%	3.786,02 € 12,64%	9.741,69 € 32,52%
Sin escalado de dosis IFX ¹³	Sin escalado de dosis de IFX, con dosis de mantenimiento de 3 mg/kg cada 8 semanas	29.953,89 €	38.253,69 €	35.716,37 €	34.249,95 €	33.135,69 €	35.710,12 €	25.353,47 €	39.695,58 €
			8.299,80 € 27,71%	5.762,48 € 19,24%	4.296,06 € 14,34%	3.181,80 € 10,62%	5.756,23 € 19,22%	-4.600,42 € -15,35%	9.741,69 € 32,52%
Pacientes con dosis de carga ABA SC (50%)	100%	30.449,34 €	38.253,69 €	35.716,37 €	34.249,95 €	33.135,69 €	35.710,12 €	30.785,31 €	39.695,58 €
			7.804,34 € 25,63%	5.267,02 € 17,30%	3.800,61 € 12,48%	2.686,35 € 8,82%	5.260,78 € 17,28%	335,96 € 1,10%	9.246,24 € 30,37%
0%	0%	29.458,43 €	38.253,69 €	35.716,37 €	34.249,95 €	33.135,69 €	35.710,12 €	30.785,31 €	39.695,58 €
			8.795,25 € 29,86%	6.257,93 € 21,24%	4.791,52 € 19,59%	3.677,26 € 12,48%	6.251,69 € 21,22%	1.326,87 € 4,50%	10.237,15 € 34,75%

ABA IV: Abatacept intravenoso; ABA SC: Abatacept subcutáneo; ADA: Adalimumab; AS: Análisis de sensibilidad; CZP: Certolizumab; ETN: Etanercept; GLM: Golimumab; IFX: Infliximab; TCZ: Tocilizumab.

en España⁴ y coinciden con los evaluados por Janssen y cols.¹⁰, a excepción de ANA que, dada su baja utilización en práctica clínica española en esta indicación, no fue incluido en el presente análisis.

De acuerdo con los resultados obtenidos, el tratamiento con ABA SC se asociaría en la práctica clínica en España a menores costes totales que los tratamientos con ABA IV, ADA, CZP, ETN, GLM, IFX y TCZ, de manera que su utilización en sustitución de éstos supondría ahorros para el Sistema Sanitario a la vez que se mantendría la calidad asistencial.

Los resultados del modelo estimaron un coste mayor durante el primer año para los tratamientos con ABA SC y ABA IV que durante los años posteriores. Esto se debió a la dosis de carga y a la dosis de inducción administradas al inicio del tratamiento con ABA SC y ABA IV, respectivamente. Al contrario que para estos fármacos, el coste anual de IFX durante los años siguientes al inicial supera al coste del primer año de tratamiento. Incluso considerando las dosis de carga asociadas al inicio del tratamiento con este fármaco, el escalado de dosis requerido a lo largo del tiempo para mantener una eficacia ade-

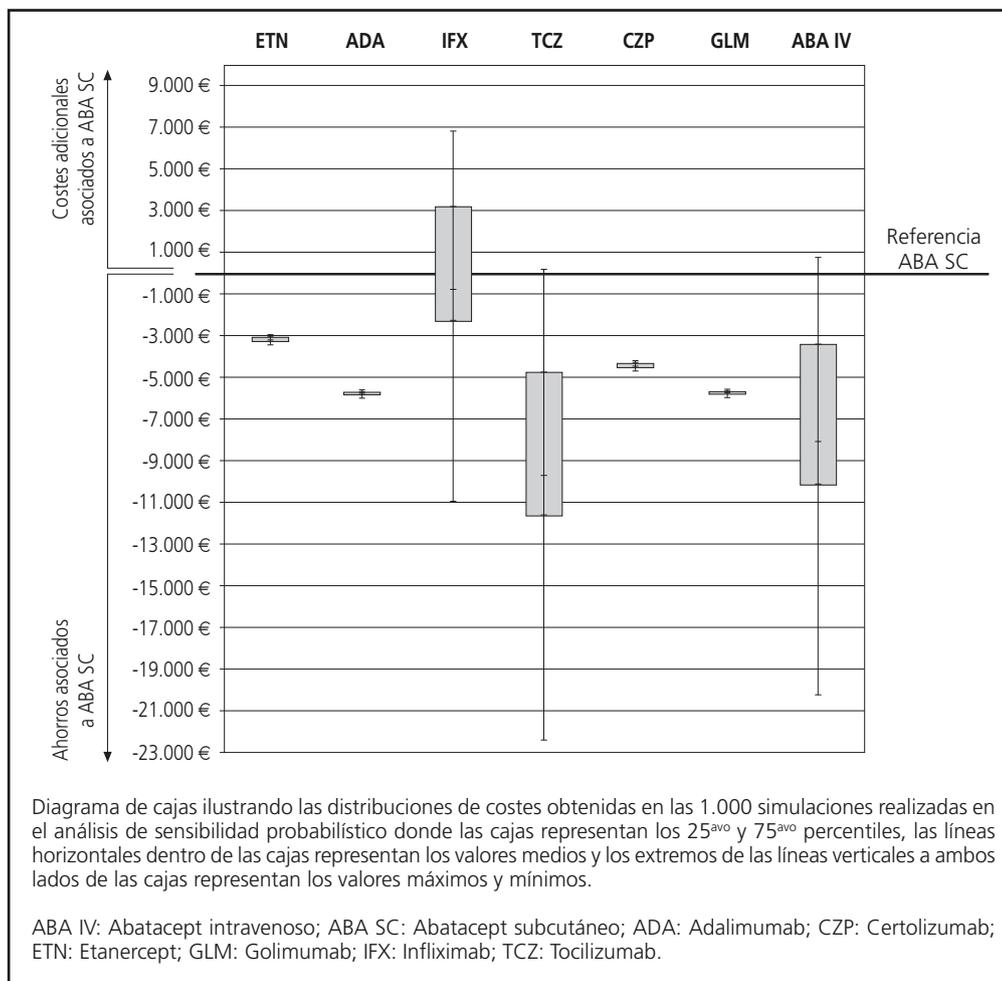


Figura 3. ASP (1.000 simulaciones para cada alternativa terapéutica): diferencia del coste total a los tres años de ABA SC frente a las distintas alternativas terapéuticas.

cuada con IFX¹⁸, hace que los costes en años posteriores superen a los iniciales. IFX solo resulta una opción de menor coste que ABA SC cuando se considera que no se produce ningún escalado de dosis en el tiempo, y los pacientes mantienen la posología de mantenimiento de 3 mg/kg cada 8 semanas, lo que supone un escenario extremo considerando los resultados disponibles en la literatura que analizan extensas bases de datos de pacientes con AR, que reportan incrementos de dosis hasta en el 69,6% de los pacientes en estudios internacionales²³ o el 36% en relación a pacientes de nuestro entorno²⁴.

En los AS determinísticos los mayores ahorros se obtuvieron frente a TCZ (14.388 €, un 48% del coste asociado al tratamiento con ABA SC a los 3 años) y ABA IV (10.502 €, un 35% del coste asociado al tratamiento con ABA SC a los 3 años) en el escenario en que no se contempló la re-utilización de viales. Este escenario reflejaría la práctica clínica en centros sanitarios pequeños, donde el número de pacientes tratado es insuficiente para poder aprovechar los viales inacabados en otros pacientes.

En el presente análisis se asume una eficacia de ABA SC comparable a la de los demás FAMES biológicos en

base a los resultados del análisis de comparación indirecta más reciente que incluía todas las opciones actualmente empleadas en práctica clínica en España¹⁰. Los resultados de este análisis coinciden con los obtenidos en otros estudios similares^{11,12,25-28} y con los ensayos clínicos que compararon ABA SC vs ABA IV y ADA^{8,9}. En concreto el estudio AMPLE⁸ realizado en 646 pacientes durante 2 años demostró no inferioridad de ABA SC vs ADA tanto en variables de eficacia: proporción de pacientes que alcanzan respuesta ACR20 a los 24 meses [59,7% (IC 95%; 54,4-65,1) (ABA SC) vs 60,1% (IC 95%; 54,8-65,4) (ADA)] y mejora medida a través de la escala DAS28 [(-2,35 (de -2,51 hasta -2,19) (ABA SC) y -2,33 (de -2,50 hasta -2,17) (ADA)] como en variables de seguridad: tasa de acontecimientos graves [(13,8% (ABA SC) vs 16,5% (ADA)], infecciones graves [(3,8% (ABA SC) vs 5,8% (ADA)], eventos autoinmunes [(3,8% (ABA SC) vs 1,8% (ADA)], neoplasias [(2,2% (ABA SC) vs 2,1% (ADA)], y discontinuaciones debidas a acontecimientos adversos [3,8% (ABA SC) vs 9,5% (ADA)].

Este perfil de eficacia y seguridad comparable ha de interpretarse adecuadamente ya que el complejo proceso patológico de la enfermedad y la heterogeneidad de los pacientes afectados hace que la respuesta obtenida ante

los tratamientos disponibles presente una elevada variabilidad entre pacientes²⁹, por lo que disponer de medicamentos con distintos mecanismos de acción resulta necesario a fin de poder tratar a esta población.

En conocimiento de los autores, éste es el primer análisis de minimización de costes desde la perspectiva española que compara FAMEs biológicos entre sí. En el ámbito de la práctica clínica española el número de estudios farmacoeconómicos que comparan FAMEs biológicos es reducido. De los cinco estudios identificados^{15,30-33}, dos no compararon FAMEs, sino estrategias terapéuticas de uso secuencial de tres FAMEs^{30,32} y los restantes consistían en un análisis coste-consecuencia³¹, un coste-utilidad³³ y un análisis de costes¹⁵. A pesar de la dificultad a la hora de comparar los resultados de estos estudios, dos de ellos^{15,31} coincidieron en sus conclusiones al identificar a IFX como una opción menos costosa que ADA y que ETN, si bien cuando se consideraron las consecuencias clínicas, el tratamiento con ABA IV resultó una opción coste-efectiva frente a IFX^{9,31}.

Entre las limitaciones de este análisis se encuentra el carácter teórico inherente a cualquier modelo de evaluación económica que, al suponer una simulación, puede no reflejar todas las situaciones existentes en la práctica clínica. En concreto, el caso base considera que los pacientes tienen un peso medio de 70 kg, afectando esta premisa a los costes de los FAMEs cuyas dosis se calculan en función del peso de paciente, con lo que la consideración de otro peso podría modificar los resultados del análisis. En consideración de esta limitación, la sensibilidad de los resultados a las modificaciones de esta variable se estudió en un AS probabilístico.

Otra limitación deriva de considerar eficacia y seguridad comparables entre las terapias evaluadas. Si bien los ensayos clínicos AMPLE⁸ y ACQUIRE⁹ y estudios mencionados anteriormente^{10,11,28} avalan esta premisa, otros autores sugieren la existencia de diferencias entre estos fármacos^{12,13,14,34}. El considerar un perfil de eficacia y seguridad para ABA comparable al resto de los FAMEs se estimó como el planteamiento más correcto y conservador. No obstante, según vayan apareciendo estudios comparativos entre estos fármacos, estaría justificada la actualización de las evaluaciones económicas.

Por otro lado, el presente estudio es un análisis parcial, ya que no considera todos los posibles costes asociados, ni parámetros de calidad de vida o aspectos relacionados con las preferencias de los pacientes por una u otra vía de administración. Existe evidencia disponible³⁵ sobre la mayor predisposición de los pacientes a recibir tratamientos de administración SC sobre otros de administración IV.

En cualquier caso, y a pesar de las limitaciones comentadas, los resultados obtenidos derivan de la adopción de asunciones conservadoras y los AS realizados confirman la robustez del modelo.

En conclusión, los resultados de este estudio sugieren que ABA SC constituye una opción terapéutica más eco-

nómica que ABA IV, ADA, CZP, ETN, GLM, IFX y TCZ, a la vez que se considera comparable en términos de eficacia y seguridad en los pacientes con AR que, tras el fracaso de monoterapia con MTX, inician tratamiento con un FAME biológico.

Agradecimientos

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

Conflicto de intereses

Este trabajo ha sido financiado por Bristol-Myers Squibb (BMS), titular de autorización de comercialización de Orenia® (abatacept). Lourdes Betegon y Cristina Canal son empleadas de BMS. Anneloes van Walsem y Kristel Janssen son empleados de MAPI Consultancy, empresa contratada por BMS para el diseño y desarrollo del modelo de minimización de costes en el que se basa el presente análisis. Itziar Oyagüez y Celia Roldán son empleadas de Pharmacoconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB), consultora que ha recibido remuneración de BMS para la adaptación del modelo al entorno nacional y la redacción del manuscrito de este proyecto. Rafael Ariza, reumatólogo en el Hospital Universitario Virgen Macarena ha recibido honorarios de PORIB por su asesoría en el desarrollo de este proyecto. El soporte económico del proyecto no ha interferido en su desarrollo.

Bibliografía

1. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Mortality in rheumatoid arthritis: have we made an impact in 4 decades? *J Rheumatol*. 1999; 26: 2529-33.
2. Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford)*. 2002; 41: 88-95.
3. Kobelt G, Kasteng F. Access to innovative treatments in rheumatoid arthritis in Europe. A report prepared for the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA) Oct, 2009. Disponible en <http://www.lif.se/default.aspx?id=44400>. Fecha de acceso: 31 de Octubre 2013
4. Sociedad Española de Reumatología (SER). Actualización de la Guía de Práctica Clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España. 2011. Disponible en http://www.ser.es/practicaClinica/Guias_Practica_Clinica.php. Fecha de acceso: 29 de enero 2013.
5. Meier FM, Frerix M, Hermann W, Müller-Ladner U. Current immunotherapy in rheumatoid arthritis. *Immunotherapy*. 2013; 5: 955-74.
6. Ficha técnica Rituximab (Mabthera®) Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf Fecha de acceso: 23 de enero 2014
7. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*. 2013; 381: 1541-50.
8. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Zhao C et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept ver-

- sus adalimumab for rheumatoid arthritis: Findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 28-38.
9. Genovese MC, Covarrubias A, Leon G, Mysler E, Keiserman M, Valente R et al. Subcutaneous abatacept *versus* intravenous abatacept: a phase IIIb noninferiority study in patients with an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2011;63: 2854-64.
 10. Janssen KJ, Medic G, Broglio K, Bergman G, Berry S, Sabater FJ et al. Comparing the efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis patients: a network meta-analysis. *Value Health.* 2012; 15: A439.
 11. Gallego-Galisteo M, Villa-Rubio A, Alegre-del Rey E, Márquez-Fernández E, Ramos-Báez JJ. Indirect comparison of biological treatments in refractory rheumatoid arthritis. *J Clin Pharm Ther.* 2012; 37: 301-7.
 12. Salliot C, Finckh A, Katchamart W, Lu Y, Sun Y, Bombardier C et al. 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: 266-71.
 13. Bergman GJ, Hochberg MC, Boers M, Wintfeld N, Kielhorn A, Jansen JP. Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum.* 2010; 39: 425-41.
 14. Lee YH, Woo JH, Rho YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Meta-analysis of the combination of TNF inhibitors plus MTX compared to MTX monotherapy, and the adjusted indirect comparison of TNF inhibitors in patients suffering from active rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2008; 28: 553-9.
 15. Maymó J, Pérez C, Poveda JL, Fosbrook L, Casado MA, Pocovi A et al. Análisis de costes de infliximab y etanercept en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide en España basado en un modelo farmacoeconómico. *Rev Esp Reumatol.* 2004; 31: 425-33.
 16. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J et al. Propuesta guía para la evaluación económica de tecnologías sanitarias. *Gac Sanit.* 2010; 24: 154-70.
 17. Blank, L. and Tarquin, A. 2004. *Engineering economy.* (Sixth edition).
 18. Ariza-Ariza R, Navarro-Sarabia F, Hernández-Cruz B, Rodríguez-Arbolea L, Navarro-Compán V, Toyos J. Dose escalation of the anti-TNF-alpha agents in patients with rheumatoid arthritis. A systematic review. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46: 529-32.
 19. Blanco FJ, Ballina J, Carbonell J, Martín-Mola E, Tornero J, Ramírez E et al. Estudio descriptivo de la utilización de los FAMES en los pacientes con artritis reumatoide o artritis persistente que inician tratamiento farmacológico en España. (ESTUDIO FIRS). *Reumatol Clin.* 2011; 7: 88-93.
 20. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos 2010 *Catálogo de Medicamentos.* Consejo Plus. Madrid. Disponible en: <http://www.portalfarma.com>. Fecha de acceso octubre 2013.
 21. Oblikue Consulting. eSalud. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes/>. Fecha de acceso: 31 de enero 2013.
 22. Rubio-Terrés C, Ordovás Baines JP, Pla Poblador R, Martínez Nieto C, Sánchez Garre MJ, Rosado Souvirón MA, et al. Utilización y coste de los modificadores biológicos de la artritis reumatoide en España (estudio PRAXIS). *Farm Hosp.* 2007; 31: 78-92.
 23. Ramírez-Herráiz E, Escudero-Vilaplana V, Alañón-Plaza E, Trovato-López N, Herranz-Alonso A, Morell-Baladrón A et al. Efficiency of adalimumab, etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis patients: dosing patterns and effectiveness in daily clinical practice. *Clin Exp Rheumatol.* 2013; 31: 559-65.
 24. Joyce AT, Gandra SR, Fox KM, Smith TW, Pill MW. National and regional dose escalation and cost of tumor necrosis factor blocker therapy in biologic-naïve rheumatoid arthritis patients in US health plans. *J Med Econ.* 2014; 17: 1-10.
 25. Kristensen LE, Christensen R, Bliddal H, Geborek P, Danneskiold-Samsøe B, Saxne T. The number needed to treat for adalimumab, etanercept, and infliximab based on ACR50 response in three randomized controlled trials on established rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Scand J Rheumatol.* 2007; 36: 411-7.
 26. Kristensen LE, Jakobsen AK, Bartels EM, Geborek P, Bliddal H, Saxne T et al. The number needed to treat for second-generation biologics when treating established rheumatoid arthritis: a systematic quantitative review of randomized controlled trials. *Scand J Rheumatol.* 2011; 40: 1-7.
 27. Devine EB, Alfonso-Cristancho R, Sullivan SD. Effectiveness of biologictherapies for rheumatoid arthritis: an indirect comparisons approach. *Pharmacotherapy.* 2011; 31: 39-51.
 28. Guyot P, Taylor PC, Christensen R, Pericleous L, Drost P, Eijgelshoven I et al. Indirect treatment comparison of abatacept with methotrexate versus other biologic agents for active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy in the United kingdom. *J Rheumatol.* 2012; 39: 1198-206.
 29. Moreland L. Unmet needs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005; 7 (Suppl. 3): S2-8.
 30. Ramírez de Arellano A, García Llorente JF, Ariza R, López-Belmonte Claver JL, Beresniak A. Cost-effectiveness model of abatacept for the management of moderate to severe rheumatoid arthritis in Spain. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70 (Suppl. 3): 459.
 31. Navarro F, Gilloteau I, Sennfält K, Sabater J, Betegon L, Luján S et al. Abatacept o Infliximab para Pacientes con Artritis Reumatoide y Respuesta inadecuada a Metotrexato: Análisis Coste-Consecuencia en España. P003 presentado en AES. 2012.
 32. Beresniak A, Ariza-Ariza R, Garcia-Llorente JF, Ramirez-Arellano A, Dupont D. Modelling cost-effectiveness of biologic treatments based on disease activity scores for the management of rheumatoid arthritis in Spain. *Int J Inflam.* 2011; 727634.
 33. Lyseng-Williamson KA, Plosker GL. Etanercept: a pharmacoeconomic review of its use in rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics.* 2004; 22: 1071-95.
 34. 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: 225-30.
 35. Barton JL. Patient preferences and satisfaction in the treatment of rheumatoid arthritis with biologic therapy. *Patient Prefer Adherence.* 2009; 3: 335-44.



ORIGINALES

Coste-efectividad a largo plazo de ticagrelor frente a clopidogrel en síndrome coronario agudo en España

E. Molina-Cuadrado, H. Mateo-Carrasco, P. Nieto-Guindo y P. Rodríguez-Gómez

Hospital Torrecárdenas. Almería. España.

Resumen

Objetivo: Evaluar la relación coste-efectividad de ticagrelor frente a clopidogrel en el tratamiento del síndrome coronario agudo en España.

Métodos: Para el cálculo de la tasa de eventos y la calidad de vida relacionada con la salud para ticagrelor y clopidogrel durante los doce primeros meses se utilizaron los datos del estudio PLATO, mientras que los costes se obtuvieron de fuentes españolas. La supervivencia ajustada por calidad de vida y los costes se estimaron en función de que los pacientes no sufrieran ningún evento trombótico (infarto de miocardio o ictus) o éste fuese no mortal. El coste a lo largo de toda la vida, los años de vida ganados y la supervivencia por calidad de vida se estimaron para ambos brazos de tratamiento. Los ratios de coste-efectividad incremental se presentaron desde la perspectiva del sistema sanitario español en 2013, empleando una estrategia de macrocostes basada en la bibliografía publicada y utilizando las tablas de supervivencia de la población española.

Resultados: El tratamiento con ticagrelor se asoció con un coste incremental de 1.228 € anuales, un aumento de 0,1652 años de vida ganados y 0,1365 años de vida ajustados por calidad comparado con clopidogrel. Se obtuvo un coste por año de vida ajustado por calidad de 8.997€ y un coste por año de vida ganado de 7.435 €. El análisis de sensibilidad mostró resultados consistentes.

Conclusiones: El tratamiento durante 12 meses del síndrome coronario agudo con ticagrelor se asoció a un coste por año de vida ajustado por calidad por debajo de los límites de coste-efectividad generalmente aceptados en España.

PALABRAS CLAVE

Síndrome coronario agudo; Prevención; Ticagrelor; Clopidogrel; Coste-efectividad

Farm Hosp. 2014;38(4):266-275

Long-term cost-effectiveness of ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndrome in Spain

Abstract

Objective: To assess the cost-effectiveness relationship of Ticagrelor versus Clopidogrel for the management of acute coronary syndrome in Spain.

Methods: The data from the PLATO study were used for the calculation of the events rate and health-related quality of life for Ticagrelor and Clopidogrel for the first 12 months, whereas the costs were obtained from Spanish sources. Quality of life-adjusted survival and costs were estimated according to the fact that the patients did not suffer any thrombotic event (myocardial infarction or ictus) or this one was not fatal. The lifetime costs, life years gained, and the quality of life-adjusted survival were estimated for both treatment arms. Incremental cost-effectiveness ratios were assessed through the perspective of the Spanish healthcare system for 2013, by using a macro-costs strategy based on published literature and the survival tables for the Spanish population.

Results: Treatment with Ticagrelor was associated to an incremental cost of 1,228 € per year, an increase in 0.1652 life years gained, and 0.1365 years adjusted by quality of life, as compared to Clopidogrel. The cost for one quality of life-adjusted life year was 8,997 € and the cost per one gained life year of 7,435 €. The sensitivity analysis showed consistent results.

Conclusions: Treatment of acute coronary syndrome for 12 months with Ticagrelor was associated with a cost per 1 life year of quality of life-adjusted cost below the cost-effectiveness limits generally accepted in Spain.

KEYWORDS

Acute coronary syndrome; Prevention; Ticagrelor; Clopidogrel; Cost-effectiveness

Farm Hosp. 2014;38(4):266-275

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: emilio.molina.cuadrado@gmail.com (Emilio Molina Cuadrado).

Introducción

En España, el número de ingresos hospitalarios anuales debidos al Síndrome Coronario Agudo (SCA) se calcula alrededor de los 75.000, estimándose que llegará a los 115.000 casos en el año 2021^{1,2}. En términos generales, las enfermedades del corazón constituyen la segunda causa de mortalidad en este país, causando 78,000 muertes en el año 2010, y siendo sólo superadas por el cáncer. Por ello, la reducción en la tasa de mortalidad por causa cardiovascular sigue siendo hoy día una de las prioridades del sistema sanitario.

Hasta la aparición de las últimas guías de práctica clínica, en pacientes con SCA tanto con, como sin elevación del segmento ST (SCACEST y SCASEST, respectivamente), se recomendaba la doble antiagregación con ácido acetil salicílico (AAS) y clopidogrel³⁻⁵.

La eficacia de clopidogrel, una tienopiridina de segunda generación que bloquea el receptor del adenosin difosfato (ADP) implicado en la agregación plaquetaria, depende de la transformación del profármaco a su metabolito activo a través de un proceso que presenta una gran variabilidad interindividual. Ticagrelor, una molécula más reciente que también actúa bloqueando de manera reversible este receptor, ha demostrado conseguir un bloqueo más rápido y potente que clopidogrel⁶.

En el estudio *PLATElet Inhibition and Patient Outcomes* (PLATO), los pacientes con SCA que recibieron ticagrelor durante 12 meses mostraron una reducción significativa en la variable principal combinada de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio (IAM) e ictus en comparación con clopidogrel, sin presentar diferencias significativas en cuanto a la variable de sangrado mayor^{7,8}. Basándose en estos datos, las últimas guías de práctica clínica tanto nacionales como internacionales recomiendan el tratamiento con AAS y ticagrelor⁹⁻¹¹. No obstante, el precio de ticagrelor es sensiblemente mayor que el de la formulación genérica de clopidogrel, planteando el dilema del coste-efectividad de este nuevo fármaco para el tratamiento del SCA. Varios autores, basándose en los resultados obtenidos en PLATO y con la esperanza de vida como horizonte temporal, han sido publicados dentro del marco de la Unión Europea para dar respuesta a esta pregunta. El primero de ellos combinó los resultados de PLATO con las unidades de coste y las tablas de mortalidad en Suecia, concluyendo que el tratamiento durante 12 meses con ticagrelor se asociaba a un incremento en 0,13 años de vida ajustados por calidad (AVAC) frente a clopidogrel, con un coste por AVAC de 2.753 €¹². El segundo utilizó los costes sanitarios y las tablas de mortalidad alemanas, pero en este caso se basó únicamente en los datos del subgrupo de pacientes del estudio PLATO que habían empleado dosis de AAS entre 75 y 150 mg, ya que en esta cohorte de pacientes fue donde se encontró mejores resultados con ticagrelor¹³. En este segundo trabajo, se obtuvo un incremento en

0,15 AVAC con un coste por AVAC de 2.728 €. En el trabajo sueco, los autores formaban parte del propio grupo que realizó el estudio PLATO, lo que permitió hacer un subestudio económico que aportaba una estrategia de análisis de uso de recursos y de cálculos de microcostes dentro del propio ensayo clínico. En el estudio alemán, por su parte, se utilizó una estrategia de macrocostes empleando bases de datos de grupos relacionados por diagnósticos de ese país. Un tercer trabajo, también tomando como base los datos del ensayo PLATO, encontró nuevamente un incremento en 0,13 AVAC, con el mismo horizonte temporal, pero a un coste por AVAC de 6.040 € con datos de costes y mortalidad en Singapur¹⁴. A pesar de las diferencias en la manera de calcular los costes, todos los estudios mostraron un precio por AVAC por debajo del límite marcado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) de entre una a tres veces el Producto Interior Bruto (PIB) per cápita del país¹⁵.

No se dispone actualmente de estos datos en España. Por otro lado, los costes del ictus y del IAM (los dos principales eventos que se pretenden evitar con la utilización de antiagregantes), son diferentes a los empleados en los estudios anteriores. El presente estudio pretende determinar la relación coste-efectividad a largo plazo de ticagrelor frente a clopidogrel administrados durante 12 meses junto a AAS como tratamiento del SCA, desde la perspectiva del Sistema Sanitario Público Español.

Métodos

Estudio de coste-efectividad

Las alternativas estudiadas fueron ticagrelor más AAS frente a clopidogrel más AAS durante 12 meses utilizando los datos del estudio PLATO, cuyo diseño y resultados han sido ampliamente divulgados^{8,9,16}. En este estudio se aleatorizaron 18.624 pacientes que habían sufrido SCACEST o SCASEST en las 24h anteriores, a recibir ticagrelor o clopidogrel tan pronto como fuera posible después del ingreso⁷. La variable principal del estudio PLATO fue la reducción en la tasa compuesta de muerte de causa cardiovascular, IAM o ictus (hazard ratio, HR = 0,84; 95% intervalo de confianza, IC = [0,77-0,92]), y también la reducción en la variable muerte de causa vascular (HR = 0,79; 95% IC = [0,69-0,91]), sin un incremento en la tasa global de sangrado mayor según la definición del estudio PLATO (HR = 1,04; 95% IC = [0,95-1,13])⁸. En Europa, ticagrelor está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos con SCA previo (angina inestable, SCASEST o SCACEST), incluyendo tanto a pacientes tratados médicamente como aquellos en los que se realiza una Intervención Coronaria Percutánea (ICP) o intervenciones de bypass coronario¹⁷. Se asumió que las diferencias existentes entre el análisis realizado desde las perspectivas de la sociedad y sanitarias fueron relativamente pequeñas. Los

costes y las tablas con las tasas de mortalidad se basaron en los datos dados por las fuentes españolas¹⁸⁻²³. Los resultados en salud expresaron en términos de años de vida ganados (AVG) y en AVACs empleando una tasa de descuento anual del 3% tanto para los costes como para los resultados en salud.

Modelo

Se empleó un modelo compuesto por dos partes: un árbol de decisión a corto plazo y un modelo de Markov con ciclos anuales para estimar los costes y los resultados en salud a largo plazo (Fig. 1). El objetivo de emplear este modelo fue asemejarse de la mejor manera posible al estudio PLATO y poder emplear los principales resultados clínicos de este trabajo para estimar las tasas de eventos cardiovasculares y la calidad de vida relacionada con la salud de los primeros doce meses del modelo. Para el segundo y los siguientes años se emplearon fuentes de datos externas para extrapolar la supervivencia ajustada a calidad de vida y los costes en función de que los pacientes sufrieran un IAM o ictus no mortal, o no sufrieran ni IAM ni ictus durante los doce meses de tratamiento. Para simplificar la construcción del modelo y su parametrización se asumió que no podía ocurrir más de un evento por paciente.

Población

La población fue una cohorte hipotética de 100.000 pacientes con las características basales de los pacientes incluidos en el PLATO, con una edad media de 62 años y una proporción de mujeres de 28,4%, realizándose un seguimiento de 25 ciclos, correspondiente a una edad de 86 años, que se aproxima a la esperanza de vida de la población española²⁴.

Tasa de eventos, costes y calidad de vida correspondientes a los doce primeros meses

A partir de los datos del estudio PLATO, se estimó para cada estrategia de tratamiento el riesgo de sufrir durante los primeros doce meses: IAM no mortal previo a un ictus no mortal y sin eventos fatales posteriores, ictus no mortal previo a un IAM no mortal y sin eventos fatales posteriores, muerte en cualquier momento, o sin nuevos episodios (esto último se calculó restando a uno la suma de las probabilidades de los otros tres eventos). Del mismo modo se extrajeron los datos de AVAC para cada uno de estos estados¹². En relación a los costes, en el estudio PLATO se aportaba información sobre el uso de recursos y sus costes mediante un análisis de microcostes en el

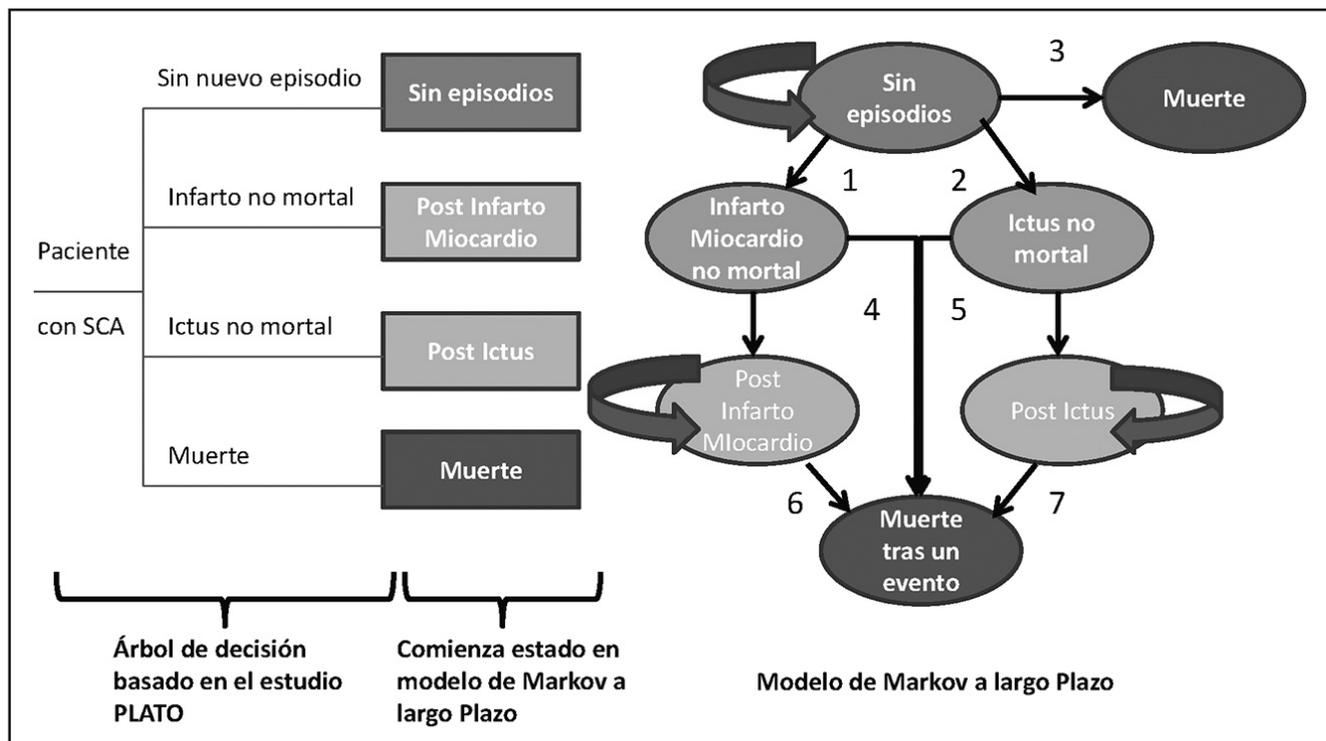


Figura 1. La estructura del modelo consta de dos partes. La primera es un árbol de decisión que representa los cuatro eventos principales del estudio PLATO durante un período de un año: Sin nuevos episodios, Infarto de miocardio sin muerte, Ictus sin muerte y Muerte. La segunda parte es un modelo de Markov que simula los resultados pasados el primer año. Como se indica con los números, los individuos pueden continuar sin nuevos episodios hasta que tienen un nuevo Infarto de miocardio (1) o Ictus no mortales (2) o morir sin sufrir nuevos Infartos de miocardio ni Ictus (3); si los pacientes sufren uno de estos eventos pueden a su vez sufrir una muerte a corto plazo (4 o 5) o una muerte pasados nuevamente otros 12 meses (6 o 7). Este modelo ha sido desarrollado por Nikolic y cols. y se usa con el permiso de la European Heart Journal¹².

Tabla 1. Parámetros del modelo de los doce primeros meses

Parámetro	Ticagrelor	Clopidogrel	Fuente
Probabilidad			
Muerte por cualquier causa	0,046	0,059	PLATO ¹²
Infarto de miocardio no mortal	0,050	0,058	PLATO ¹²
Ictus no mortal	0,010	0,009	PLATO ¹²
Sin nuevos episodios	0,894	0,874	PLATO ¹²
Coste (Euros)			
Muerte por cualquier causa	8091	7142	RECH ¹²
Infarto de miocardio no mortal	14155	13206	Sicras-Mainar y cols. ²³
Ictus no mortal	9174	8225	Navarrete-Navarro y cols. ²²
Sin nuevos episodios	4214	3265	Asunción
Coste/día Ticagrelor	3,2	No aplicable	Ministerio de Sanidad ²⁰
Coste/día Clopidogrel	No aplicable	0,6	Ministerio de Sanidad ²⁰
AVAC			
Muerte por cualquier causa	0,247	0,250	PLATO ¹²
Infarto de miocardio no mortal	0,811	0,814	PLATO ¹²
Ictus no mortal	0,735	0,738	PLATO ¹²
Sin nuevos episodios	0,873	0,876	PLATO ¹²

propio ensayo, pero los costes que se obtuvieron son diferentes a las cifras que se manejan en el Sistema Sanitario Español. Por ello, para este estudio se realizó una estrategia de macrocostes basada en los costes publicados en el ámbito español²⁰⁻²³, a los que se les aplicó la tasa acumulada de inflación hasta junio de 2013¹⁹. Para el estado "sin nuevos episodios" del modelo, al no encontrarse el coste anual de un paciente que continua vivo y sin nuevos eventos, se asumió que el coste es igual al coste de un paciente en el estado post IAM²³. Por otro lado, tras una revisión del material suplementario del trabajo de Nikolic y cols. publicado online, se pudo analizar que no existían diferencias estadísticamente significativas en cuanto al empleo de recursos entre el grupo de ticagrelor y el de clopidogrel, siendo precisamente el empleo de ticagrelor o de clopidogrel el único apartado en el que sí hubo diferencias significativas¹². Por ello, a los costes obtenidos para cada estado del modelo se les sumó el coste de un año de tratamiento tanto con ticagrelor como con clopidogrel para sendos grupos²⁰. Los parámetros de modelo correspondiente al primer año se pueden ver en la tabla 1.

Extrapolación a largo plazo

Con el objetivo de estimar el coste-efectividad a largo plazo, la supervivencia ajustada a calidad y los costes, se realizó un modelo de Markov con estados condicionados a que los pacientes sufrieran un IAM no mortal, un ictus no mortal o que no sufrieran ningún episodio nuevo durante los 12 meses de cada ciclo de Markov. Se consideró de manera conservadora, que ticagrelor no añadiría

un beneficio adicional más allá de los doce meses que duraba el tratamiento, por ello el modelo a partir del segundo año fue idéntico para los pacientes con ticagrelor y con clopidogrel, de manera que la única diferencia entre ambos grupos, resultaba de la diferente distribución entre ambos brazos obtenidas tras el primer año de tratamiento. Para los pacientes sin nuevos episodios pasados los primeros 12 meses de tratamiento, el riesgo anual de IAM no mortal e ictus no mortal se obtuvieron a partir de las estimaciones realizadas en el estudio PLATO¹². El riesgo anual de morir para los pacientes sin nuevos episodios se obtuvo aplicando el HR obtenido en el estudio de Norhammar *et al* a las tasas de mortalidad según sexo y edad de la población española en el año 2012^{18,25}. De la misma manera, se realizaron diferentes estimaciones del riesgo anual de morir en los siguientes estados: los primeros doce meses de haber sufrido un evento no mortal (estado «IAM no mortal», o estado «ictus no mortal»), que se consideran estados de más riesgo para el paciente, que los estados correspondientes al segundo y siguientes años de haber sufrido estos eventos (estado «Post IAM» y «Post Ictus»). Todos estos parámetros se resumen en la tabla 2^{12,25-28}.

Con el propósito de estimar los costes a largo plazo se asignó a cada estado del modelo de Markov un coste estimado. Como no existían datos fiables de los pacientes en el estado «sin episodios» se asumió que el gasto era igual que el de los pacientes en estado «post Infarto Miocardio» es decir, aquellos pacientes que habían sufrido un IAM hacía más de 12 meses. Los costes asociados a los estados: Infarto de Miocardio no mortal, post Infarto de Miocardio, Ictus no mortal y post Ictus se obtuvieron de

Tabla 2. Parámetros del modelo de Markov a largo plazo

Parámetro	Valor medio	Fuente
Riesgo Anual IAM en pacientes sin episodios	0,019	PLATO ¹²
Riesgo Anual ictus en pacientes sin episodios	0,003	PLATO ¹²
Riesgo de morir aumentado pacientes sin episodios*	2.00	Norhammar y cols. ²⁵
Riesgo de morir aumentado pacientes con IAM no mortal*	6.00	PLATO ¹²
Riesgo de morir aumentado pacientes post IM*	3.00	PLATO (asunción) ¹²
Riesgo de morir aumentado pacientes con ictus no mortal*	7,43	Dennis y cols. ²⁶
Riesgo de morir aumentado pacientes post ictus*	3.00	Dennis y cols. ²⁶ ; Olai y cols. ²⁷
Coste anual pacientes sin episodios (€)	3046	Asunción
Coste anual pacientes con IM no mortal (€)	12.987	Sicras-Mainar ²³
Coste anual pacientes post IM (€)	3.046	Sicras-Mainar ²³
Coste anual pacientes con Ictus no mortal (€)	8.006	Navarrete-Navarro ²²
Coste anual pacientes post Ictus (€)	3.224	Navarrete-Navarro ²²
Peso AVAC en pacientes sin episodios < 69 años	0,8748	PLATO ¹²
Peso AVAC en pacientes sin episodios 70-79 años	0,8430	Burström ²⁶
Peso AVAC en pacientes sin episodios 70-79 años	0,7814	Burström ²⁶
Pérdida de AVAC en pacientes con IM no mortal	0,0627	PLATO ¹²
Pérdida de AVAC en pacientes post IM	0,0627	PLATO ¹²
Pérdida de AVAC en pacientes con Ictus no mortal	0,1384	PLATO ¹²
Pérdida de AVAC en pacientes post Ictus	0,1384	PLATO ¹²

*HR sobre la mortalidad estándar de la población española.
IAM: Infarto agudo de miocardio; AVAC: Año de vida ajustado a calidad.

trabajos de costes realizados en España (Tabla 2)^{22,23}. Asimismo se realizó una simulación teniendo en cuenta el coste medio que tiene en España un episodio de muerte²¹. Todos los precios se ajustaron de acuerdo a la tasa de inflación acumulada a fecha junio de 2013¹⁹.

En relación a los AVAC se aplicó el peso del estudio PLATO para pacientes menores de 70 años (edad media de los pacientes del estudio PLATO: 62 años). A medida que los pacientes envejecían en el modelo, se aplicaron disminuciones en el peso del AVAC basados en la edad²⁶. Para los pacientes que sufrían IAM no mortal, ictus no mortal, post IAM y post ictus, se aplicaron disminuciones a los AVAC que se empleaban para los pacientes sin episodios, en base a los datos del estudio PLATO (Tabla 2)¹².

Análisis

Los costes y resultados de salud se han calculado con la esperanza de vida de la población española como horizonte²⁴. Estos costes y los resultados se combinaron para calcular los ratios de coste efectividad incremental (RCEI) por AVG y por AVAC.

Con el fin de considerar la incertidumbre en los parámetros del modelo y analizar la robustez del resultado de estudio, se realizó un análisis univariante cambiando el

valor de los parámetros del modelo dentro de unos rangos plausibles. También se realizó una simulación aplicando al estado *muerte*, del modelo de Markov, el precio medio que tiene en España un episodio de muerte (6.923 €)²¹. Por último también se realizaron simulaciones introduciendo dentro del modelo los parámetros correspondientes al primer año de la cohorte del estudio PLATO¹², que estuvo en tratamiento con dosis de AAS de entre 75 y 150 mg, así como simulaciones de los subgrupos que sufrieron SCACEST y SCASEST en esta misma cohorte (Tabla 3).

Resultados

Resultado del caso base

El tratamiento con ticagrelor se asoció con un incremento en 0,1365 AVAC y 0,1652 AVG con respecto a clopidogrel y un coste incremental de 1.228 €. El coste por año de vida ganado ha sido de 7.435 € (Tabla 4).

Análisis de sensibilidad en escenarios alternativos

El análisis de sensibilidad indicó que los resultados del caso base fueron robustos incluso realizando cambios

Tabla 3. Parámetros de los primeros doce meses de la cohorte con dosis \leq 150 mg AAS

	Evento	Ticagrelor (probabilidad)	Clopidogrel (probabilidad)
\leq 150 mg AAS	Sin nuevos episodios	0,915	0,893
	IM no mortal	0,041	0,049
	Ictus no mortal	0,008	0,008
	Muerte	0,036	0,050
	AVAC		
	– Sin nuevos episodios	0,875	0,878
	– IAM no mortal	0,017	0,801
	– Ictus no mortal	0,748	0,720
	– Muerte	0,259	0,249
\leq 150 mg AAS SCACEST	Sin nuevos episodios	0,934	0,909
	IM no mortal	0,026	0,038
	Ictus no mortal	0,08	0,007
	Muerte	0,032	0,046
	AVAC		
	– Sin nuevos episodios	0,891	0,899
	– IM no mortal	0,879	0,855
	– Ictus no mortal	0,763	0,833
	– Muerte	0,228	0,281
\leq 150 mg AAS SCASEST	Sin nuevos episodios	0,902	0,883
	IM no mortal	0,052	0,058
	Ictus no mortal	0,008	0,009
	Muerte	0,038	0,050
	AVAC		
	– Sin nuevos episodios	0,864	0,863
	– IM no mortal	0,794	0,777
	– Ictus no mortal	0,736	0,677
	– Muerte	0,275	0,235

IAM: Infarto Agudo de Miocardio; AVAC: Años de vida ajustados por calidad.

Tabla 4. Resultados de coste-efectividad a largo plazo del caso base

	Ticagrelor	Clopidogrel	Ticagrelor-Clopidogrel	RCEI
<i>Pacientes con SCA</i>				
Coste por paciente (€)	38.755	37.527	1.228	
AVG (por paciente)	11,4832	11,3180	0,1652	7.435
AVAC (por paciente)	9,6682	9,5317	0,1365	8.997

AVG: Años de vida ganado; AVAC: Años de vida ajustados a calidad; RCEI: Ratios de coste-efectividad incremental.

Tabla 5. Análisis de sensibilidad univariante para los AVG

Parámetros del modelo	Valor caso base	Límite inferior	Límite superior	RCEI	
				Valor inferior	Valor superior
Coste/día ticagrelor (€)	3,2	1,6	6,4	3.742	13.240
Coste/día clopidogrel (€)	0,6	0,3	1,2	8.763	6.889
Tasa de descuento (%)	3.00	0,00	6,00	6.494	8.445
Riesgo anual de IAM estado "sin episodios"	0,019	0,010	0,038	7.271	7.727
Riesgo aumentado de morir en pacientes					
Sin episodios	2.00	1.00	4,00	6.754	9.647
IAM no mortal	6.00	3.00	12.00	7.401	7.497
Post IAM	3.00	1,50	6,00	7.803	7.081
Ictus no mortal	7.43	3,72	14,86	7.428	7.445
Post Ictus	3.00	1,5	6,00	7.351	7.531
Coste anual de estados					
Sin episodios	3.046	1.523	6.092	5.691	10.922
IAM no mortal	12.987	6.493,5	25.974	7.284	8.218
Post IAM	3.046	1.523	6.092	7.941	6.421
Ictus no mortal	8.006	4.003	16.012	7.420	7.463
Post Ictus	3.224	1.612	6.484	7.298	7.706

IAM: Infarto Agudo de Miocardio; RCEI: Ratio coste-eficacia incremental.

plausibles en los parámetros del modelo. Las modificaciones en las tasas de eventos, costes y AVACs no cambiaron la conclusión realizada en el análisis del caso base. El mayor coste por AVG fue de 13.240 € y el menor de 3.742 € (Tabla 5). Para los costes por AVAC el rango estuvo comprendido entre 17.829 € y 4.529 € (Tabla 6).

Por último, se realizaron también simulaciones del modelo en cuatro situaciones particulares: considerando que los eventos de muerte también tenían un precio en el modelo a largo plazo, aplicando los parámetros de la cohorte de pacientes que estuvieron con dosis de AAS entre 75 y 150 mg en el estudio PLATO, aplicando los parámetros de los pacientes con SCASEST y también los de los pacientes con SCACEST de esta misma cohorte. En los casos correspondientes a la cohorte de pacientes con dosis baja de AAS se obtuvieron levemente mejores resultados de coste-efectividad que en el caso base (Tabla 7).

Discusión

Este estudio demuestra que ticagrelor resulta una alternativa costo-efectiva con respecto a clopidogrel en el tratamiento a un año del SCA. El tratamiento con tica-

grelor se asocia a un coste por AVAC de aproximadamente unos 9.000 €. Estos resultados han sido consistentes en la mayoría de los escenarios alternativos ensayados, indicando que el tratamiento con ticagrelor mejoraría la supervivencia ajustada a calidad de vida a un coste por debajo del umbral generalmente aceptado de coste-efectividad²⁹.

Nuestro estudio aplica el modelo de costo-efectividad desarrollado por Nikolic y cols. al ámbito del Sistema Sanitario Público español, utilizando fuentes españolas para el cálculo de los costes de ticagrelor y clopidogrel, los costes asociados al IAM y el ictus durante el primero y sucesivos años, y el precio medio en España de un episodio con resultado de muerte. Además se ha asumido que el coste en el estado «sin episodios» fue igual que el de los pacientes que habían padecido un IAM hacía más de doce meses (post IAM), al no encontrarse este dato en la literatura española. También se utilizaron las tablas de mortalidad de la población española sobre las que se han aplicado los parámetros de riesgos y HR del estudio PLATO¹².

Los resultados obtenidos en nuestro estudio son muy similares a los obtenidos en los trabajos previamente citados en relación a los resultados en salud^{12,14,30}. Todos ellos

Tabla 6. Análisis de sensibilidad univariante para los AVAC

Parámetros del modelo	Valor caso base	Límite inferior	Límite superior	RCEI	
				Valor inferior	Valor superior
Coste/día ticagrelor (€)	3,2	1,6	6,4	4.529	16.023
Coste/día clopidogrel (€)	0,6	0,3	1,2	10.605	8.336
Tasa de descuento (%)	3.00	0,00	6,00	7.848	10.255
Riesgo anual de IAM estado "sin episodios"	0,019	0,010	0,038	8.752	9.448
Riesgo aumentado de morir en pacientes					
Sin episodios	2.00	1.00	4,00	8.188	11.669
IAM no mortal	6.00	3.00	12.00	8.961	9.063
Post IAM	3.00	1,50	6,00	9.388	8.606
Ictus no mortal	7.43	3,72	14,86	8.991	9.006
Post Ictus	3.00	1,5	6,00	8.927	9.080
Coste anual de estados					
Sin episodios	3.046	1.523	6.092	6.886	13.218
IAM no mortal	12.987	6.493,5	25.974	8.815	9.946
Post IAM	3.046	1.523	6.092	9.610	7.771
Ictus no mortal	8.006	4.003	16.012	8.979	9.032
Post Ictus	3.224	1.612	6.484	8.832	9.326
Peso anual AVAC en pacientes sin episodios					
Edad < 69 años	0,8748	0,44	1		
Edad 70-79 años	0,8430	0,42	1	17.829	7.514
Edad > 79 años	0,7814	0,39	1		
Descenso anual AVAC					
IAM no mortal	0,0627	0,03	0,13	8.989	9.014
Post IAM	0,0627	0,03	0,13	9.117	8.760
Ictus no mortal	0,1384	0,07	0,28	8.994	9.003
Post Ictus	0,1384	0,07	0,28	8.935	9.129

IAM: Infarto Agudo de Miocardio; RCEI: Ratio coste-eficacia incremental.

se mueven en un rango entre 0,17-0,15 para los AVG y 0,15-0,13 para los AVAC.

En relación a los costes, en el análisis de sensibilidad se pudo observar que los dos parámetros que más variaban los resultados de coste-efectividad fueron, en primer lugar, los relativos a la diferencia de costes entre los nodos del tratamiento con ticagrelor y los nodos del tratamiento con clopidogrel durante los primeros doce meses, y en segundo, los cambios en el precio del estado «sin episodios». Se excluyó el resultado de 17.829 € en el análisis de sensibilidad del peso anual AVAC en pacientes sin episodios, dado que este análisis se realizó variando el valor de los tres parámetros (< 69 años, entre 70-79 y > 80 años) simultáneamente. La explicación radica en que no era plausible que un

paciente < 69 años tuviera valores de peso de AVAC menores que un paciente de mayor edad. En términos de coste por AVAC, nuestros resultados fueron superiores a otros estudios realizados en el marco de la Unión Europea. Así, en el trabajo de Nikolic y cols., se obtuvo un coste por AVAC de 2.753 €, mientras que en el trabajo de Theidel *et al* este valor fue de 2.728 €^{12,30}. Por otro lado, en el estudio de Chin *et al* se obtuvo un resultado más próximo (aunque aún inferior) al nuestro (6.039 € por AVAC)¹⁴. Las divergencias entre nuestros resultados y el de estos tres trabajos se puede atribuir fundamentalmente a la diferencia de costes entre los nodos de ticagrelor y clopidogrel y a la diferencia del coste del estado *sin episodios*. De este modo, la diferencia entre nodos en nuestro trabajo fue de 959 €, frente

Tabla 7. Resultados de coste-efectividad a largo plazo en escenarios especiales

	Ticagrelor	Clopidogrel	Ticagrelor-Clopidogrel	RCEI
Escenario Base aplicando costes al estado muerte				
Coste/paciente (€)	42.397	41.090	1.307	
AVG (paciente)	11,4832	11,3180	0,1652	7.917
AVAC (paciente)	9,6682	9,5317	0,1365	9.581
SCA y ≤ 150 mg AAS				
Coste/paciente (€)	39.172	37.904	1.268	
AVG (paciente)	11,6165	11,4293	0,1871	6.774
AVAC (paciente)	9,7420	9,6071	0,1504	8.428
SCASEST y ≤ 150 mg AAS				
Coste/paciente (€)	39.040	37.852	1.188	
AVG (paciente)	11,5800	11,4182	0,1618	7.345
AVAC (paciente)	9,7420	9,6071	0,1350	8.806
SCASEST y ≤ 150 mg AAS				
Coste/paciente (€)	39.399	38.112	1.287	
AVG (paciente)	11,6816	11,4873	0,1943	6616
AVAC (paciente)	9,8661	9,7198	0,1472	8792

AVG: Año de vida ganado; AVAC: Año de vida ajustado a calidad.

a 341 € en el estudio de Nikolic y cols. y 796 € en el estudio de Theidel y cols. mientras que el coste del estado *sin episodios* fue de 3.046 € en nuestro caso, frente a 1.376 € y 796 €, respectivamente. Además, en el trabajo alemán, para el estado *sin episodios* sólo se consideraron los costes de los fármacos sin tener en cuenta otros costes sanitarios, estando el coste para este estado por debajo de los 1.100 €. Finalmente, el trabajo realizado en Singapur es el que obtuvo una diferencia de costes entre nodos más similar a la nuestra, siendo de 1.073 €¹⁴. En este último caso, el mayor coste por AVAC de este último estudio se debió principalmente a que el precio para el estado *sin episodios* fue de tan solo 232 €, frente a los 3.046 € del nuestro.

Limitaciones

En relación a la metodología, cabe destacar que el análisis se llevó a cabo desde una perspectiva del sistema de salud, mientras que la perspectiva social es la que se reconoce como preferida. La razón para aplicar esta perspectiva fue simular lo mejor posible las condiciones del estudio PLATO y conservar la validez interna de este estudio. La adopción de una perspectiva social habría implicado realizar nuevas asunciones sobre costes, en particular no sanitarios relacionados con los eventos cardiovasculares. Sin embargo, como ticagrelor reduce precisamente estos eventos cardiovasculares, cabría haber esperado resultados aún más favorables.

Bibliografía

- Marrugat J, Elosua R, Martí H. Epidemiology of ischaemic heart disease in Spain: estimation of the number of cases and trends from 1997 to 2005. *Rev Esp Cardiol.* 2002; 55: 337-46.
- Degano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiology of acute coronary syndromes in Spain: estimation of the number of cases and trends from 2005 to 2049. *Rev Esp Cardiol.* 2013; 66: 472-813.
- Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2007; 28: 1598-660.
- Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2008; 29: 2909-45.
- Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di MC, Falk V, Folliguet T et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2010; 31: 2501-55.
- Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y₁₂ antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J.* 2006; 27: 1038-47.
- James S, Akerblom A, Cannon CP, Emanuelsson H, Husted S, Katus H et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J.* 2009; 157: 599-605.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1045-57.

9. Steg G, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom LC, Borger A et al. Grupo de Trabajo para el manejo del infarto agudo de miocardio con elevacion del segmento ST de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). *Rev Esp Cardiol*. 2013; 66: 53.
10. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, Jr et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/Non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2012; 126: 875-910.
11. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011; 32: 2999-3054.
12. Nikolic E, Janzon M, Hauch O, Wallentin L, Henriksson M. Cost-effectiveness of treating acute coronary syndrome patients with ticagrelor for 12 months: results from the PLATO study. *Eur Heart J*. 2013; 34: 220-8.
13. Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, Becker RC, Storey RF, Angiolillo DJ et al. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2011; 124: 544-54.
14. Chin CT, Mellstrom C, Chua TS, Matchar DB. Lifetime cost-effectiveness analysis of ticagrelor in patients with acute coronary syndromes based on the PLATO trial: a Singapore healthcare perspective. *Singapore Med J*. 2013; 54: 169-75.
15. Sachs JD. Macroeconomics and health: investing in health for economic development. *Rev Panam Salud Publica*. 2002;12: 143-4.
16. Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet*. 2010; 375: 283-93.
17. Summary of product characteristics. Brilique: EPAR-product information. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/001241/WC500100494.pdf (13 Julio 2011). 2013.
18. Instituto Nacional de Estadística. Tasa de mortalidad según sexo y edad año 2012. [Citado Sept 2013 Disponible en: <http://www.ine.es/>].
19. Instituto Nacional de Estadística. Índice de Precios de Consumo. [Citado en Jun 2013]. Disponible en: <http://www.ine.es/>
20. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Nomenclador DIGITALES-INTEGRA. Septiembre 2013. <http://www.msc.es/profesionales/farmacia/nomencladorDI.htm>
21. Red Española de costes Hospitalarios.[citado Dic 2009]. Disponible en: www.rechosp.org/rech/face/jsf/login.jsp.
22. Navarrete-Navarro P, Hart WM, Lopez-Bastida J, Christensen MC. The societal costs of intracerebral hemorrhage in Spain. *Eur J Neurol*. 2007; 14: 556-62.
23. Sicras-Mainar A, Fernández de Bobadilla J, Navarro-Artieda R, Martín I, Varela-Moreno C. Morbimortalidad y consumo de recursos asociados tras síndrome coronario agudo en una población española. *Rev Clin Esp*. 2011; 211: 560-71.
24. Instituto Nacional de Estadística. Esperanza de vida a los 65 años según sexo. [Citado Sept 2013] Disponible en: <http://www.ine.es/>
25. Norhammar A, Stenestrand U, Lindback J, Wallentin L. Women younger than 65 years with diabetes mellitus are a high-risk group after myocardial infarction: a report from the Swedish Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission (RIKS-HIA). *Heart*. 2008; 94: 1565-70.
26. Burstrom K, Johannesson M, Rehnberg C. Deteriorating health status in Stockholm 1998-2002: results from repeated population surveys using the EQ-5D. *Qual Life Res*. 2007; 16: 1547-53.
27. Dennis MS, Burn JP, Sandercock PA, Bamford JM, Wade DT, Warlow CP. Long-term survival after first-ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke*. 1993; 24: 796-800.
28. Olai L, Omne-Ponten M, Borgquist L, Svardsudd K. Survival, hazard function for a new event, and healthcare utilization among stroke patients over 65 years old. *Stroke*. 2009; 40: 3585-90.
29. De Cock E, Miravittles M, González-Juanatey J, Azanza-Perea J. Valor umbral del coste por año de vida ganado para recomendar la adopción de tecnologías sanitarias en España: evidencias procedentes de una revisión de la literatura. *Pharmacoeconomics Spanish Research Articles*. 2007; 4: 97-107.
30. Theidel U, Asseburg C, Giannitsis E, Katus H. Cost-effectiveness of ticagrelor versus clopidogrel for the prevention of atherothrombotic events in adult patients with acute coronary syndrome in Germany. *Clin Res Cardiol*. 2013; 102: 447-58.



ORIGINALES

Seguridad en la administración intravenosa de medicamentos mediante bombas de infusión inteligentes

C. Gómez-Baraza¹, M.^a J. Agustín-Fernández¹, P. I. Palomo-Jiménez², J. M. Real-Campaña¹ y R. Abad-Sazatornil¹

¹Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España. ²Hospira Productos Farmacéuticos Hospitalarios, S. L.

Resumen

Objetivo: Analizar el papel de las bombas de infusión inteligentes en la reducción de errores relacionados con la administración de medicación intravenosa.

Método: Estudio observacional, retrospectivo que analiza la implementación de un sistema de bombas inteligentes de infusión intravenosa (Hospira MedNet™) y el papel de este sistema de seguridad en la detección de errores en la fase de administración de fármacos, sueros y sangre. Se incluyeron infusiones administradas en los hospitales de día de hematología, oncología, reumatología y oncopediatria. Se analizó la adherencia al sistema de seguridad, el número de errores de programación detectados, los fármacos comúnmente implicados en estos errores y las acciones de mejora.

Resultados: Durante el periodo de estudio se implementaron 120 bombas inteligentes y se recogieron los datos de 70.028 infusiones. La adherencia al programa de seguridad fue del 62,30% en hematología (6.887 infusiones), del 60,30% en oncología (28.127 infusiones), del 46,50% en reumatología (1.950 infusiones) y del 1,8% en oncopediatria (139 infusiones). Se notificaron 3481 alertas por programación de las bombas fuera de los límites establecidos: 2716 de límite relativo y 765 de límite absoluto. En 807 infusiones (2,17%), se evitaron errores que podrían haber tenido consecuencias para los pacientes. Gracias a estos hallazgos, se implementaron una serie de estrategias con objeto de minimizar dichos errores en el futuro.

Conclusiones: El sistema Hospira MedNet™ intercepta desviaciones con respecto a los protocolos establecidos en la infusión intravenosa, evitando potenciales efectos adversos a pacientes. También permite establecer medidas correctoras e implementar estrategias de mejora.

PALABRAS CLAVE

Bombas inteligentes; Errores de medicación; Administración intravenosa

Intravenous drug infusion safety through smart pumps

Abstract

Objective: To analyze the role of smart infusion pumps in reducing errors related with the administration of intravenous medications.

Method: Retrospective, observational study analyzing the implementation of a system with smart intravenous infusion pumps (Hospira MedNet™) and the role of the safety system for the detection of errors during the administration of drugs, sera, and blood. We included infusions administered at the day-care hospitals of hematology, oncology, rheumatology, and oncopediatrics. We analyzed adherence to the safety system, the number of programming errors detected, the commonly implicated drugs in these errors, and improvement actions.

Results: During the study period, 120 smart pumps were implemented and data on 70,028 infusions were gathered. The rate of adherence to the safety program was 62.30% in hematology (6,887 infusions), 60,30% in oncology (28,127 infusions), 46,50% in rheumatology (1,950 infusions) and 1.8% in oncopediatrics (139 infusions). 3,481 out of the established limits programming alerts were generated by the pumps: 2,716 of relative limit and 765 of absolute limit. In 807 infusions (2.17%), errors that could have had consequences for the patients could be prevented. These findings allowed implementing a series of strategies aimed at minimizing these errors in the future.

Conclusions: The Hospira MedNet™ system detects deviations from the established protocols of intravenous infusion, preventing in this way potential adverse events for the patients. It also allows establishing correction measures and implementing the improvement strategies.

KEYWORDS

Smart pumps; Medication errors; Intravenous administration

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mcgomezba@gmail.com (Cristina Gómez-Baraza).

Introducción

La seguridad del paciente constituye actualmente una prioridad de los sistemas sanitarios^{1,2}. Los errores de medicación y los acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos, constituyen un grave problema de salud pública, con importantes repercusiones, no sólo desde un punto de vista humano, asistencial y económico, sino también porque generan desconfianza de los pacientes en el sistema y dañan la imagen de los profesionales e instituciones sanitarias. De acuerdo a los hallazgos del estudio ENEAS, hasta un 37,4% de los acontecimientos adversos detectados en pacientes ingresados están causados por errores relacionados con la medicación³.

Estos errores se pueden producir en todas las fases del proceso de utilización de los medicamentos (prescripción, transcripción, validación, preparación y administración) tal como reflejan diversos estudios. La fase de administración del medicamento, sigue siendo un punto débil del sistema, pues está asociada a una elevada tasa de errores (38%)^{4,5}, que son difíciles de interceptar y prevenir. Algunos autores estiman que sólo el 2% de los mismos van a ser interceptados antes de que afecten al paciente⁵. El 98% restante alcanzan al paciente, y cerca de la mitad causan daño en forma de acontecimientos adversos durante la fase de administración o infusión^{5,6}. Estos errores se asocian con un elevado coste para los pacientes, su familia, y el sistema sanitario. En EEUU se estimó que cada acontecimiento adverso relacionado con la medicación incrementaba en 8.750 dólares el coste total de la estancia hospitalaria⁷.

La medicación por vía intravenosa (IV) presenta especial riesgo por la mayor complejidad en la administración que incluye entre otras, las fases de preparación, infusión y monitorización. La incidencia de errores originados en la fase de administración de medicación IV se sitúa entre el 49 y el 81%⁸. Los errores ligados a la administración IV presentan mayores tasas de mortalidad asociada y de aparición de efectos adversos graves que los detectados para errores en otras vías⁹.

Dado el elevado número de administraciones IV, los hospitales están buscando sistemas que eliminen o minimicen la posibilidad de error durante su proceso de administración.

Actualmente existen distintos sistemas para reducir dichos errores, siendo uno de ellos el conocido como «bombas de infusión inteligentes». Se trata de bombas de infusión convencionales a las que se les ha incorporado un software de seguridad con una biblioteca de fármacos (farmacotecas), y que tienen capacidad de conexión inalámbrica. Esto permite que las bombas sean monitorizadas y controladas en tiempo real.

En la creación de las farmacotecas se definen para cada fármaco unos límites de velocidad de infusión relativos y absolutos («soft limits» y «hard limits», respectivamente), los límites absolutos definen un rango de velocidad fuera del cual la administración de un fármaco

estaría contraindicada, mientras que los límites relativos sirven para delimitar el rango de velocidad de infusión óptimo. Si se vulneran los límites relativos (tanto el superior como el inferior) se genera una alerta, pero se permite continuar con la infusión. Si se vulneran los límites absolutos la alerta generada obliga a cancelar la infusión o a reprogramar la bomba correctamente^{10,11}, ya que las infusiones fuera de estos límites podrían potencialmente causar un daño grave al paciente. Este hecho hace que frente a un error de programación se tomen medidas correctoras que protegen la seguridad del paciente.

El programa de seguridad al que se conectan las bombas, permite la generación de farmacotecas específicas, para las distintas áreas terapéuticas (UCI, oncología, reumatología, etc) o grupos de pacientes (pacientes adultos, pediátricos) a los que se le va a administrar la medicación IV. Así, se permite la administración del mismo fármaco con diferente pauta de administración en función de la población que recibe el tratamiento.

Un paso más en el control de la administración IV son cierto tipo de bombas inteligentes que además de generar alertas, registran en su memoria toda la actividad infusional realizada por cada bomba. De esta forma, se asegura la trazabilidad en la utilización y se dispone de información para caracterizar los incidentes registrados. Esta información resulta de gran utilidad para la adopción de medidas correctoras, estrategias de mejora, que permitan solucionar las desviaciones detectadas.

Distintos estudios han sugerido que el uso de bombas de infusión inteligentes puede reducir el número de acontecimientos adversos relacionados con la administración de medicación IV¹²⁻¹⁵.

Para evaluar el papel que podrían representar las bombas inteligentes en la interceptación y prevención de errores asociados a la administración de medicación IV se han incluido como objetivos generales de este estudio la descripción del proceso de implementación de bombas de infusión inteligentes en el centro, el análisis de la adherencia de los profesionales implicados al sistema de seguridad incluido en las bombas y la evaluación en la práctica clínica habitual de la efectividad de las bombas inteligentes en la prevención de errores en la administración de medicación IV.

Método

Estudio observacional y retrospectivo en el que se describen las etapas necesarias para la transformación de bombas convencionales Plum A+™ en bombas inteligentes Plum A+™ con Hospira MedNet™ software.

Para valorar adherencia al sistema y efectividad en la interceptación de errores en la administración de medicación IV, se revisaron todas las infusiones intravenosas que se administraron con las bombas con software integrado, ya fueran de medicación, de sueros, de premedicación o de hemoderivados que fueron infundidas en el hospital de día de oncología (HDO), hematología (HDH), reumatología y

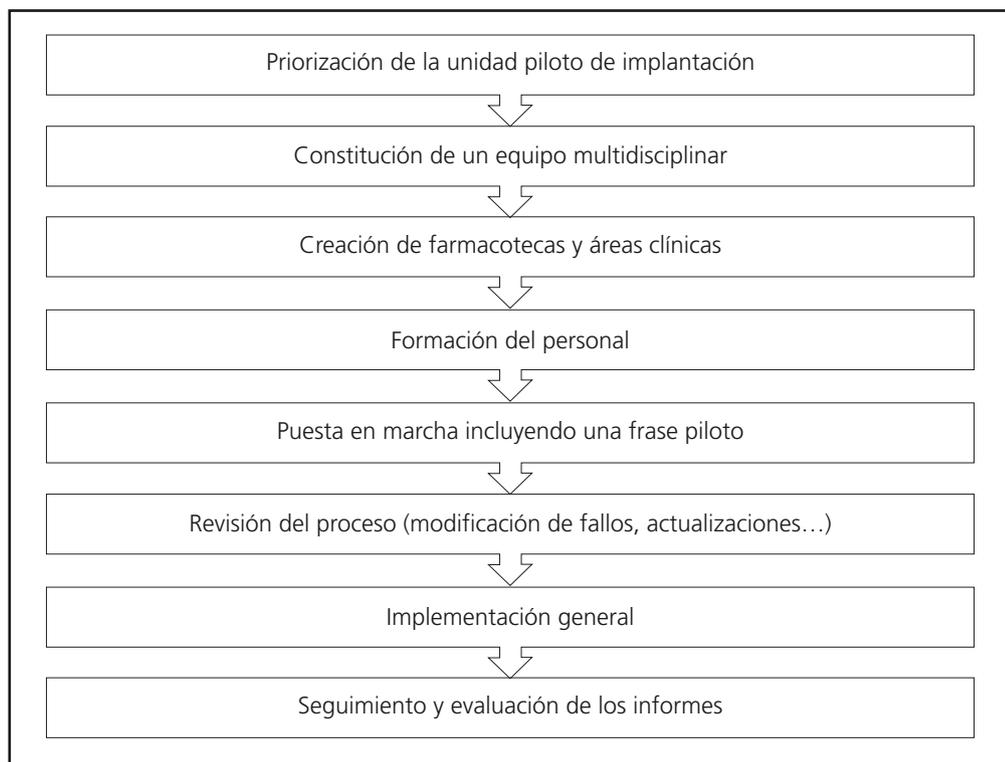


Figura 1. Fases necesarias para la implementación del sistema de bombas inteligentes en el centro.

oncopediatría en un hospital de referencia, durante el periodo comprendido entre abril y octubre del 2012.

Los informes generados por el programa Hospira MedNet™, software de seguridad para administraciones IV, fueron utilizados como fuente de información. Esta información fue cotejada con la proporcionada por el programa que gestiona la preparación de medicamentos en las áreas seleccionadas, Oncowin®.

Se usaron dos tipos de informes: informes de actividad, que permiten conocer el rendimiento de las bombas y grado de adherencia a las farmacotecas; y de incidencias que describen los errores de programación.

Los indicadores evaluados por cada área clínica han sido:

- Número de administraciones intravenosas realizadas y porcentaje de adherencia a las farmacotecas.
- Número de errores detectados (definido como número de programaciones de las bombas fuera de los límites relativos y absolutos).
- Porcentaje de reprogramaciones por alertas.

Consideraciones éticas

El estudio realizado es de carácter descriptivo, por lo que durante su realización el investigador se ha limitado a recopilar información existente. Toda la información recogida para el mismo se ha considerado confidencial y se ha utilizado exclusivamente en el ámbito profesional, no recogiendo en ningún caso datos que permitan conocer la identidad de los pacientes que recibían la medicación IV.

Resultados

Implementación de un sistema de bombas de infusión inteligentes

Este estudio se ha llevado a cabo en un hospital terciario con 1.200 camas, en el cual se realizaron 35.000 administraciones de citostáticos en 2012 y 15.000 preparaciones de otras mezclas IV.

Las fases necesarias para la implementación de las bombas inteligentes aparecen en la figura 1.

En el hospital se eligió la tecnología de infusión inteligente (Plum A+™ con Hospira MedNet™ software), por su funcionalidad, conexión de datos a través de wifi, facilidad de exportación de datos y generación de informes, sistema de alertas y capacidad de la farmacoteca, que permitía incluir hasta 18 áreas clínicas distintas y 150 fármacos en cada una de las áreas clínicas.

La implementación de las bombas inteligentes comenzó en HDH, ampliándose posteriormente a HDO y reumatología, y finalmente oncopediatría.

En las primeras etapas del proyecto se creó un equipo multidisciplinar formado por técnicos especialistas en tecnologías de infusión, representantes de la dirección del hospital, personal del área de informática, responsable de farmacia del área de oncología y supervisor de enfermería de HD. Este equipo fue responsable de consensuar los protocolos de administración de fármacos IV y de generar las farmacotecas.

En el presente trabajo se analiza la implementación y el empleo de 120 bombas inteligentes: 80 en HDO, 20 en HDH, 10 en oncopediatría y 10 en reumatología.

Tabla 1. Adherencia al sistema de bombas de infusión inteligentes

	Infusiones	Infusiones en HDH	Infusiones en HDO	Infusiones en Reumatología	Infusiones en Oncopediatría	Infusiones no valoradas
Total	72.781	11.062	46.612	4.198	8.156	2.753
Farmacoteca empleada (%)	37.107 (51,0%)	6.887 (62,3%)	28.127 (60,3%)	1.950 (46,50%)	143 (1,8%)	–
Farmacoteca no empleada*	23.846 (32,1%)	4.175 (37,7%)	18.485 (39,7%)	2.248 (53,3%)	8013 (98,2%)	–
Farmacoteca no empleada deliberadamente**	11.828 (16,3%)	–	–	–	–	–

*Se selecciona el área clínica, pero no se llega a seleccionar el fármaco a infundir.

**Se realizan infusiones simples, sin entrar en el área clínica ni en la biblioteca de fármacos. Se utiliza como una bomba convencional.

Tabla 2. Errores de programación (alertas) detectadas por el programa de seguridad de las bombas de infusión

	Alertas durante el estudio	Alertas en HDH	Alertas en HDO	Alertas en Reumatología	Alertas en Oncopediatría
Total	3.481	658	2395	364	64
Alertas de límite relativo	2.716 (78,02%)	474 (72,04%)	1.858 (77,58%)	327 (89,84%)	57 (89,06%)
Alertas de límite absoluto	765 (21,98%)	184 (27,96%)	537 (22,42%)	37 (10,16%)	7 (10,94%)

HDH: Hospital de día de hematología, HDO: Hospital de día de oncología.

Elaboración de las farmacotecas

Uno de los pasos más importantes en la implementación de las bombas inteligentes es la generación de las farmacotecas, que pueden ser generales o específicas de cada unidad de hospitalización o área clínica. Se siguieron los siguientes pasos:

- Priorización de los fármacos a monitorizar en este orden: fármacos novedosos, medicación de ensayos clínicos, fármacos de uso más frecuente, resto de fármacos, premedicaciones, sangre y hemoderivados.
- Elaboración de protocolos de utilización de los fármacos seleccionados: búsqueda bibliográfica en la literatura científica¹⁶, revisión de prácticas institucionales, establecimiento de los protocolos de administración (incluyendo los límites de infusión para cada fármaco según el área terapéutica y la población diana), creación de las diferentes áreas clínicas y revisión y consenso de la información con los servicios implicados.

Se incluyeron 33 medicamentos en el área clínica de hematología, 58 en oncología y 14 en oncopediatría y reumatología respectivamente.

Adherencia y seguridad del sistema de bombas de infusión inteligentes

Durante el periodo de estudio se realizaron 72.781 administraciones IV, pero sólo 70.028 se han incluido en este análisis, debido a que en el resto no se identificó correctamente el área clínica por fallo del sistema wifi. Los informes generados por el sistema de seguridad fueron analizados semanalmente durante la implementación del sistema y posteriormente cada dos meses.

En la tabla 1 se muestra la adherencia al sistema estudiado.

Los medicamentos infundidos con mayor frecuencia fueron: premedicaciones, fluorouracilo, oxaliplatino, paclitaxel, ácido zoledrónico y trastuzumab.

En este estudio, en 3.481 infusiones de un total de 37.107 (9,38%) se había programado la bomba fuera de los límites previamente establecidos. El sistema de seguridad interceptó un total de 807 (2,17%) infusiones en las que un error en la administración de la medicación podría haber tenido consecuencias directas para la seguridad de los pacientes.

En la tabla 2 se muestra la distribución de estos errores por área clínica.

Los principales fármacos implicados en las alertas de errores de infusión absolutos se detallan en la tabla 3.

Discusión

La tecnología juega un papel muy importante en la calidad de la atención al paciente y en la seguridad, en particular en el proceso de administración de medicamentos IV. Las bombas de infusión inteligentes son cada vez más empleadas en los hospitales con el fin de reducir los errores de administración de estos fármacos.

La implementación exitosa y la optimización de estos sistemas pasa en primer lugar por una adecuada elección de las bombas de infusión. Durante la fase de adquisición deben evaluarse las características de las diferentes bombas existentes en el mercado y se han de tener en cuenta numerosos factores: Capacidad de las farmacotecas, posibilidad de crear diferentes perfiles de áreas clínicas, el registro de eventos y su facilidad de explotación, la conectividad con el resto de sistemas informatizados del hospital, la posi-

Tabla 3. Fármacos implicados en los errores absolutos

Medicación	Infusiones	Total alertas	ALAI	ALAS
<i>Oncología</i>				
Bevacizumab	716	83	4	14
Cabazitaxel	5	3	0	3
Carboplatino	454	38	7	11
Cetuximab	515	61	2	6
Ciclofosfamida	472	11	5	1
Cisplatino	312	14	1	1
Dacarbazina	67	28	2	3
Docetaxel 250 ml	523	565	3	11
Doxorrubicina liposomal pegilada	8	6	0	2
Doxorubicina	148	18	0	18
Doxo liposomal	10	14	1	4
Epirubicina	216	36	3	2
Eribulina	21	7	3	4
Etoposido	341	5	1	3
Ferinject	128	17	7	10
5FU	1.180	13	3	10
Folinato	412	27	1	26
Gemcitabina	665	767	10	5
Ifosfamida	163	3	0	3
Interferon	41	12	0	12
Irinotecan	559	52	3	4
Magnesio iv	24	1	1	0
Manitol	175	5	4	1
Metotrexato	56	8	4	4
Mitomicina	17	5	0	1
Mitoxantrona	1	2	1	0
Oxaliplatino	1.058	39	5	7
Paclitaxel	1.709	55	2	30
Paclitaxel albumina	63	7	0	7
Permetrexed	195	12	1	0
Premedicación	15.019	195	33	162
Raltitrexed	3	6	0	3
Topotecan 250 ml	34	40	0	2
Trastuzumab	961	32	8	4
Venofer	655	112	0	12
Vinorelbina 50 ml	184	45	2	13
Zometa	636	13	0	9

Tabla 3. Fármacos implicados en los errores absolutos (cont.)

Medicación	Infusiones	Total alertas	ALAI	ALAS
<i>Hematología</i>				
Azacitidina	48	8	0	8
Bendamustina	82	5	1	0
Dacarbazina	46	53	0	3
Doxorrubicina	95	1	0	1
Eculizumab	15	2	2	0
Flebogamma	478	29	0	5
Kiovig	96	2	1	1
Premedicación	2.847	169	34	57
Protalix	71	3	1	2
Rasburicasa	16	1	1	0
Replagal	62	2	0	2
Rituximab	434	274	2	10
Venofer	422	8	1	7
Vinblastina	39	3	0	1
Vincristina	77	6	4	2
Zometa	286	7	0	5
<i>Reumatología</i>				
Abatacept	60	6	4	1
Aclasta	8	3	0	1
Ferinject	393	53	0	7
Infliximab	431	192	1	3
Premedicación	579	85	2	13
Rituximab	49	2	0	1
Tocilizumab	103	2	0	1
Venofer	184	20	0	2
Zometa	143	1	0	1
<i>Oncopediatría</i>				
Adriamicina	13	2	0	2
Etoposido	24	10	0	1
Ifosfamida	36	43	0	3
Mifamurtida	24	1	1	0

*ALAI: Alertas límite absoluto inferior; ALAS: Alertas límite absoluto superior.

bilidad de conexión inalámbrica y de modificación en la farmacia de todas las bombas en tiempo real, la facilidad de uso, el soporte técnico, los costes asociados, etc.

Una de las causas frecuentes de error en la administración de medicación IV, es la realización de cálculos en situaciones de presión, urgencia o gran carga asistencial¹⁷. El uso de las bombas inteligentes contribuye a evitar dosificaciones incorrectas. Las pantallas pequeñas, con mala visibilidad y el manejo complejo de los equipos pueden ser fuentes de error. Por esto, la selección de un buen equipo que facilite el manejo puede influir en el éxito de la implementación de esta tecnología.

Este sistema analizado en nuestro estudio permite comenzar una infusión de manera manual, sin necesidad de seleccionar fármaco de la farmacia. Aunque esta opción está planteada principalmente para situaciones de emergencia, donde el tiempo de respuesta es muy importante, puede realizarse de forma deliberada en cualquier otra situación. En estos casos, al saltarse la red de seguridad que proporciona el software se podrían generar errores potenciales que no serían detectados. En nuestro estudio, la falta de adherencia al sistema de seguridad revela que el porcentaje de utilización de estos equipos oscila de unas unidades a otras. Estudios previos indican que la adherencia aumenta con el transcurso del tiempo desde la implementación y con la puesta en marcha de acciones estratégicas¹⁸⁻²¹. De esta manera se pueden conseguir tasas de utilización que pueden llegar hasta el 85,0%^{5,22}.

El área de oncopediatria fue la última en la que se incorporó el programa de seguridad de las bombas. Actualmente se encuentra en fase de revisión y actualización de la farmacia, lo que explica los bajos resultados en términos de adherencia. Por las características de los pacientes y el amplio rango de edades la estandarización de las preparaciones resulta más complicada, lo que puede influir en estos resultados. Se espera que con la actualización de las bibliotecas de fármacos, mayor formación y motivación del personal, la adherencia aumente en los próximos meses.

Las razones de una baja utilización de las farmacias y por lo tanto una baja adherencia son muy variadas, están ampliamente descritas en la literatura científica^{2,23}. Estas son: una baja percepción del riesgo, la reticencia frente a la modificación de los hábitos de trabajo, alertas generadas por límites muy restrictivos que pueden producir «fatiga», trabajo suplementario asociado a la programación de la bomba, a la presión asistencial y/o la existencia de farmacias incompletas.

En nuestro proyecto las acciones seleccionadas para promover la adherencia y optimizar el uso de las bombas fueron: 1) Actualización periódica de las farmacias para la inclusión o eliminación de fármacos y modificación de parámetros de infusión. Se revisaron los parámetros consensuados inicialmente que no se adaptaban a la práctica clínica habitual: Ej: dacarbazina, gemcitabina, rituximab y raltitrexed; 2) Formación continuada para transmitir la importancia de su uso, ya que existen estudios que con-

cluyen que las enfermeras que perciben el software como una forma de prevenir errores, mejoran la adherencia y tras el entrenamiento correspondiente, su uso no supone una carga adicional de trabajo²³; 3) refuerzo de la información sobre la administración de ciertos fármacos como la pentostatina, fludarabina y vinflunina que, o bien son nuevos, o bien poco utilizados; 4) Evaluación permanente del programa de seguridad para detectar las posibles incidencias. Todo ello se consensó con el equipo multidisciplinar para crear una retroalimentación y aprovechar los beneficios de la información obtenida a partir de los informes generados por el sistema.

La evidencia que soporta el uso de bombas inteligentes es discutida¹¹, ya que su implementación ha arrojado resultados a veces contradictorios, sobre su capacidad real para prevenir errores. Existen estudios^{11,22}, entre ellos el nuestro, que muestran que las alertas que incorporan estas bombas ayudan al personal de enfermería a evitar errores. Uno de estos estudios²² manifiesta como el uso de estos sistemas logra evitar un gran número de potenciales eventos adversos al modificar las programaciones erróneas de forma oportuna. Es precisamente este tipo de beneficios el que respalda el uso del software como un elemento de seguridad para la atención del paciente¹⁸. Rosenthal describe porcentajes de reducción de errores del 80-95%²⁴, si bien hay autores que indican que no hay modificación de éstos^{13,16}, asociándolo a la falta de utilización de las bibliotecas de fármacos¹³. En otras ocasiones la utilización de las bombas se ha considerado una causa de errores en la dosificación de fármacos intravenosos^{12,25}, debido fundamentalmente al despiste o falta de conocimiento al programar la bomba²⁶.

Según el Institute for Safe Medication Practices (ISMP) los medicamentos citostáticos se encuentran en el grupo de los medicamentos de alto riesgo (capaces de causar daños graves o incluso mortales cuando se produce un error en el proceso de su utilización), motivo por el cual fueron elegidos como prioritarios a la hora de implantar esta tecnología.

Es muy difícil establecer y cuantificar los beneficios o daños evitados al interceptar los errores. La bibliografía disponible no facilita información relevante sobre los efectos perjudiciales de administrar una infusión a una velocidad mayor/menor de la establecida o recomendada por el fabricante. Sólo en determinados casos esta información se incluye en las fichas técnicas de los fármacos, como sucede en el caso del etopósido, en el que infusiones más rápidas de lo permitido pueden provocar hipotensión; o el caso de gemcitabina en la que una prolongación del tiempo de perfusión puede provocar un aumento en la toxicidad. Cabe destacar que en el futuro se deberán analizar de forma más detallada aquellos errores que, no sólo aumentan la velocidad de la infusión, sino que pueden provocar la sobredosificación del paciente con fármacos que son considerados como potencialmente peligrosos.

De los resultados de este estudio se deduce que el 2% de las infusiones IV de medicación incluyen errores en la

programación que deben ser corregidos. Durante un periodo de 6 meses y con una adherencia que deberá ser mejorada, se han evitado 765 potenciales efectos adversos en los pacientes. Cabe reseñar que se interceptaría un mayor porcentaje de errores asociados a la medicación, si a esta tecnología se le integran otros sistemas de seguridad ligados a la prescripción, transcripción, validación y preparación de fármacos.

Durante el estudio se encontraron discrepancias en la información proporcionada por el programa Hospira MedNet™ y la obtenida del programa que gestiona las preparaciones del Hospital de día en el Servicio de farmacia (Oncowin®). En ocasiones se detectó un mayor número de administraciones que de preparaciones, lo que motivó un seguimiento y puesta en común de los hechos con el equipo multidisciplinar. Se concluyó que se debía al exceso en el contenido de los sueros intravenosos comercializados. A veces, el personal de enfermería al finalizar la infusión si quedaba volumen residual de suero o medicación en la bolsa, volvía a reprogramar la bomba, quedando registradas las infusiones como dos infusiones diferentes, en lugar de una. Tras su análisis se modificó la programación considerando de manera generalizada un exceso de volumen del 10%. Otra estrategia de mejora implantada durante el estudio fue la unificación del modelo de bombas en el hospital. Esto dio lugar a una mejora en el rendimiento y a la reducción de los costes asociados a su uso, puesto que no era necesario el cambio de equipos cuando los pacientes eran trasladados entre las diferentes áreas de hospitalización.

El presente trabajo presenta como principal limitación que no existe forma de cuantificar qué errores son debidos a una incorrecta manipulación del teclado de programación y que hubieran sido detectados de forma automática por el usuario sin que llegaran a alcanzar al paciente. Además, también es complicado obtener datos precisos del impacto de esta tecnología, ya que haría falta diferenciar entre los errores con mayor trascendencia y aquellas alertas generadas por límites demasiado estrictos que no reflejan la práctica habitual.

Serán necesarios estudios futuros para revisar en profundidad el impacto que sobre la seguridad de los pacientes pudieran haber tenido los errores evitados y así realizar una estimación concreta de la relación coste-efectividad de esta tecnología.

En conclusión las bombas de infusión inteligentes son dispositivos efectivos que proporcionan una barrera de seguridad en el manejo de fármacos intravenosos, interceptando errores potencialmente graves que podrían alcanzar al paciente. Su implementación permite establecer medidas correctoras e implantar estrategias de mejora.

Bibliografía

1. Angles R, Llinas M, Alerany C et al. Incident reporting system and management of incidents: Implementation and improvement actions derived for patient safety. *Med Clin (Barc)*. 2013; 140: 320-4.
2. Forster AJ, Dervin G, Martin C et al. Improving patient safety through the systematic evaluation of patient outcomes. *Can J Surg*. 2012; 55: 418-25.
3. Otero. MJ. Prácticas para mejorar la seguridad de los medicamentos de alto riesgo: Ministerio de Sanidad y Consumo. Gobierno de España, 2007.
4. Manrique-Rodríguez S, Fernandez-Llamazares CM, Herranz-Alonso A et al. [Smart infusion pumps: lights and shadows of an emerging technology]. *Med Clin (Barc)*. 2011; 137: 361-5.
5. Medicamentos GdtBpeud. Buenas prácticas en preparación y administración de la medicación del paciente. Dispositivos electrónicos de administración de medicamentos. In: Sanidad JdACd, ed.
6. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, et al. Systems analysis of adverse drug events. ADE Prevention Study Group. *JAMA*. 1995; 274: 35-43.
7. Preventing Medication Errors: Quality Chasm Series: The National Academies Press, 2007.
8. Westbrook JI, Rob MI, Woods A et al. Errors in the administration of intravenous medications in hospital and the role of correct procedures and nurse experience. *BMJ Qual Saf*. 2011; 20: 1027-34.
9. Phillips J, Beam S, Brinker A et al. Retrospective analysis of mortalities associated with medication errors. *Am J Health Syst Pharm*. 2001; 58: 1835-41.
10. Trbovich PL, Jeon J, Easty A. Smart medication delivery systems: Infusion Pumps. In: group Hhf, ed. Toronto: University Health Network, 2009.
11. Wood JL, Burnette JS. Enhancing patient safety with intelligent intravenous infusion devices: experience in a specialty cardiac hospital. *Heart Lung*. 2012; 41: 173-6.
12. Adachi W, Lodolce AE. Use of failure mode and effects analysis in improving the safety of i.v. drug administration. *Am J Health Syst Pharm*. 2005; 62: 917-20.
13. Cassano A. IV Medication Safety Software Implementation in a Multihospital Health System. *Hospital Pharmacy*. 2006; 41: 151-6.
14. Fanikos J, Fiumara K, Baroletti S et al. Impact of smart infusion technology on administration of anticoagulants (unfractionated Heparin, Argatroban, Lepirudin, and Bivalirudin). *Am J Cardiol*. 2007; 99: 1002-5.
15. Larsen GY, Parker HB, Cash J et al. Standard drug concentrations and smart-pump technology reduce continuous-medication-infusion errors in pediatric patients. *Pediatrics*. 2005; 116: e21-5.
16. 2.0 M. MICROMEDEX® 2.0 (Healthcare Series): Truven Health Analytics, 2013.
17. Harding AD, Connolly MW, Wilkerson TO. Nurses' risk without using smart pumps. *JONAS Healthc Law Ethics Regul*. 2011; 13: 17-20.
18. Torres IA. Implementación de una tecnología de bombas de infusión inteligentes. Una estrategia para mejorar la seguridad en el manejo de la terapia intravenosa del paciente en estado crítico. In: enfermería Rd, ed. Bogotá, Colombia, 2011.
19. Manrique-Rodríguez S, Sanchez-Galindo A, Fernandez-Llamazares CM et al. Smart pump alerts: all that glitters is not gold. *Int J Med Inform*. 2012; 81: 344-50.
20. Kirkbride G, Vermace B. Smart pumps: implications for nurse leaders. *Nurs Adm. Q* 2011; 35: 110-8.
21. Breland BD. Continuous quality improvement using intelligent infusion pump data analysis. *Am J Health Syst Pharm*. 2010; 67: 1446-55.
22. Gavrilloff C. A performance improvement plan to increase nurse adherence to use of medication safety software. *J Pediatr Nurs*. 2012; 27: 375-82.
23. Bowcutt M, Rosenkoetter MM, Chernecky CC, et al. Implementation of an intravenous medication infusion pump system: implications for nursing. *J Nurs Manag*. 2008; 16: 188-97.
24. Rosenthal K. Smart pumps help crack the safety code. *Nurs Manage*. 2004; 35: 49-51.
25. Quinn C. Smart practice: the introduction of a dose error reduction system. *British Journal of Nursing*. 2011; 20: 20-5.
26. Trbovich PL, Pinkney S, Cafazzo JA et al. The impact of traditional and smart pump infusion technology on nurse medication administration performance in a simulated inpatient unit. *Qual Saf Health Care*. 2010; 19: 430-4.



ORIGINALES

Validación de polimorfismos genéticos asociados a toxicidad al tratamiento quimioterápico en pacientes de cáncer colorrectal

L. Cortejoso¹, M.^a I. García¹, P. García-Alfonso², C. Grávalos³, L. Robles³,
E. González-Haba¹, M.^a Sanjurjo¹ y L. A. López-Fernández¹

¹Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Madrid. ²Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Madrid. ³Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Doce de Octubre. Madrid.

Resumen

Objetivo: Validar las asociaciones, encontradas previamente en tres cohortes de pacientes del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, entre los polimorfismos rs1128503, rs2032582 y rs1045642 del gen *ABCB1* con síndrome mano-pie y diarrea en pacientes de cáncer colorrectal tratados con regímenes que contenían capecitabina y 5-Fluorouracilo, respectivamente, y entre los polimorfismos rs2297595 del gen *DPYD* con náuseas/vómitos, rs11615 *ERCC1* y neutropenia, y rs28399433 *CYP2A6* y neutropenia en pacientes de cáncer colorrectal tratados con FOLFOX o XELOX en adyuvancia.

Método: Se incorporaron al estudio pacientes de cáncer colorrectal tratados con regímenes quimioterápicos que contenían capecitabina (n = 157), 5-fluorouracilo (n = 99) y pacientes tratados en adyuvancia con XELOX o FOLFOX (n = 83). Los pacientes participantes fueron reclutados en el Hospital Universitario Doce de Octubre y en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón tras firmar consentimiento informado. Se extrajo ADN a partir de muestras de sangre. Los genotipados se realizaron mediante SNaPshot. Se realizaron tablas de contingencia para analizar las asociaciones entre genotipos y reacciones adversas. **Resultados:** Ninguna de las asociaciones previamente identificadas fue replicada en la cohorte de validación.

Conclusiones: Los estudios farmacogenéticos con un tamaño muestral limitado deben ser validados en cohortes más numerosas, a ser posible en estudios multicéntricos, reduciendo al máximo las variables y nunca deben ser utilizados en clínica sin validar.

Validation of genetic polymorphisms associated to the toxicity of chemotherapy in colorectal cancer patients

Abstract

Objective: To validate the associations previously found in three cohorts of patients from the General University Hospital Gregorio Marañón, between the polymorphisms rs1128503, rs2032582 and rs1045642 of the *ABCB1* gene and the hand-foot syndrome and diarrhea in colorectal cancer patients treated with chemotherapy regimes containing Capecitabine and 5-Fluorouracil, respectively, and between the polymorphisms rs2297595 of the *DPYD* gene and nausea/vomiting, rs11615 of *ERCC1* and neutropenia, and rs28399433 *CYP2A6* and neutropenia, in colorectal cancer patients treated with FOLFOX or XELOX as adjuvant therapy.

Method: Colorectal cancer patients treated with chemotherapy regimes, containing Capecitabine (n = 157), 5-Fluorouracil (n = 99) were included in the study, as well as patients treated with XELOX or FOLFOX (n = 83) as adjuvant therapy. The patients included were recruited from the Doce de Octubre University Hospital and from the Gregorio Marañón General University Hospital, and signed the informed consent form. DNA was obtained from blood samples. Genotyping was carried out with SNaPshot. Contingency tables were created for analyzing the associations between the genotypes and the adverse reactions. **Results:** None of the associations previously identified was replicated in the validation cohort.

Conclusions: Pharmacogenetic studies with a limited sample size must be validated with bigger cohorts, if possible by means of multicentre studies, reducing the variables to the maximum and should never be used in clinical practice without validation.

PALABRAS CLAVE

Biomarcadores; Toxicidad; Quimioterapia; Cáncer colorrectal; Validación; Farmacogenética

KEYWORDS

Biomarkers; Toxicity; Chemotherapy; Colorectal cancer; Validation; Pharmacogenetics

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: llfernandez@salud.madrid.org (Luis A. López-Fernández).

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es la segunda causa de muerte por tumores en el mundo desarrollado, con más de 608.700 muertes estimadas en el 2008¹. En España hubo un total de 13.433 fallecidos en ese mismo año, lo cual representa un 14% de todas las muertes por cáncer². Una parte importante de los pacientes de CCR son tratados con quimioterapia, bien de forma adyuvante tras cirugía, para evitar recidivas de la enfermedad, o bien en presencia del tumor. La quimioterapia aplicada en el CCR es muy variada y puede dar lugar a múltiples combinaciones de fármacos³. Entre ellos tenemos las fluoropirimidinas como base del tratamiento, entre las que se encuentra el 5-fluorouracilo (5-FU), o su profármaco capecitabina, que se suelen administrar en combinación con oxaliplatino (FOLFOX, XELOX, respectivamente) o con irinotecan (FOLFIRI, XELIRI, respectivamente)⁴. Además en casos de enfermedad metastásica estas combinaciones suelen ir acompañadas de un anticuerpo monoclonal como cetuximab, panitumumab o bevacizumab. Sin embargo, y a pesar de la mejora en la efectividad de estos tratamientos, cerca del 50% de los pacientes a los que se administra la quimioterapia en estadio avanzado no responden a la misma. Otro problema importante es la toxicidad provocada por estos fármacos, que puede conducir a desestimar líneas de tratamiento reduciendo las posibilidades de curación, o a provocar disminuciones y/o retrasos de dosis que hacen peligrar la eficacia⁵. Además, las reacciones adversas afectan a la calidad de vida de los pacientes y tienen también importantes repercusiones económicas. Las reacciones adversas a medicamentos son la 4ª causa de muerte en EEUU. Un análisis con 1.219 pacientes con CCR que recibieron 5-FU, mostró que aproximadamente el 31-34% tuvo toxicidad grado 3-4, y que el 0,5% sufrió toxicidad letal⁶. Aunque capecitabina es un profármaco de 5-FU, existen diferencias significativas en cuanto a su perfil de toxicidad. Mientras que la toxicidad hematológica se asocia con más frecuencia a 5-FU, efectos adversos como diarrea, náuseas y vómitos, y síndrome mano-pie (SMP) están más asociados al tratamiento con capecitabina⁷. Esquemas quimioterápicos que contengan irinotecan pueden conducir a toxicidades graves, fundamentalmente mielosupresión y diarrea⁸. En cuanto al oxaliplatino, el efecto adverso más común es la neurotoxicidad, que puede perdurar en el tiempo después de la suspensión del fármaco⁹.

La farmacogenética estudia los factores genéticos que influyen en la variabilidad interindividual en la respuesta a medicamentos, tanto en la eficacia como en la toxicidad. En el caso de la farmacogenética en oncología se ha avanzado bastante en los últimos años y uno de los tumores con más resultados en esta área ha sido el CCR^{10,11}. Varias son las asociaciones claramente establecidas en farmacogenética del CCR y reacciones adversas. Se ha demostrado que en pacientes tratados con irinote-

can, la presencia del alelo *28 del gen de la uridina difosfato-glucuronosiltransferasa (*UGT1A1**28) aumenta 7 veces las probabilidades de tener diarrea y neutropenia grados 3-4, y esto se predice con un 86% de positivos^{12,13}. Otra evidencia se refiere a la relación entre toxicidad grave al tratamiento con 5-FU en pacientes con variantes del gen de la dihidropirimidina dehidrogenasa (*DPYD*), fundamentalmente el alelo *2A¹⁴.

Nuestro grupo ha contribuido a este campo identificando varios polimorfismos genéticos asociados a determinadas reacciones adversas a la quimioterapia en pacientes con CCR¹⁵⁻¹⁷. Describimos cómo polimorfismos del gen *ABCB1* se encontraban asociados a neutropenia moderada-grave (rs1128503) y a síndrome mano-pie (SMP) (rs1128503, rs2032582 y rs1045642) en pacientes de CCR tratados con regímenes de quimioterapia que contenían capecitabina, y a diarrea moderada-grave (rs1045642) en pacientes tratados con regímenes que contenían 5-FU¹⁵. Así, el hecho de ser homocigoto mutante o heterocigoto para estos tres polimorfismos de secuencia única (SNPs) en *ABCB1* supuso una menor probabilidad de padecer neutropenia y SMP grado 2-5 en pacientes tratados con regímenes que contenían capecitabina en comparación con los homocigotos salvajes CC; por el contrario, estos últimos estuvieron expuestos a un menor riesgo de desarrollar diarrea grado 2-5 frente a esquemas basados en 5-FU¹⁵. Para limitar el efecto de las distintas combinaciones de tratamientos y estadios del tumor se realizó posteriormente un estudio que incluía pacientes con un tratamiento más homogéneo (FOLFOX/XELOX en adyuvancia) y en el que los SNPs rs11615 en *ERCC1* y rs28399433 en *CYP2A6* (gen que codifica para la proteína CYP2A6, involucrada en la conversión de tegafur a 5-FU) se asociaron de una forma estadísticamente significativa con el desarrollo de neutropenia¹⁷. La variante rs2297595 en *DPYD* se asoció al desarrollo de náuseas y vómitos grado 3-5 en esta misma población¹⁷.

El objetivo del presente estudio es validar estos posibles marcadores farmacogenéticos de toxicidad (rs1128503, rs2032592 y rs1045642 en *ABCB1*, rs11615 en *ERCC1*, rs28399433 en *CYP2A6* y rs2297595 en *DPYD*) en una nueva cohorte de pacientes de CCR frente a tratamientos basados en 5-FU o capecitabina, y frente a los esquemas FOLFOX/XELOX en adyuvancia con el fin de que puedan ser utilizadas en un futuro cercano como medio para decidir la terapia más adecuada para cada paciente.

Método

Pacientes y diseño del estudio

Se reclutaron pacientes procedentes de los Servicios de Oncología Médica tanto del Hospital General Universitario Gregorio Marañón como del Hospital Universitario Doce de Octubre en el periodo comprendido entre

Tabla 1. Polimorfismos analizados y oligonucleótidos utilizados en SNaPshot

Gen (SNP)	ID dbSNP	Oligo	Primer Forward
ABCB1 C1236T	rs1128503	F R SNaPshot	CCTGACTCACCACCAATG TATCCTGTGTCTGTGAATTGCC GCCCACTCTGCACCTTCAGGTTCCAG
ABCB1 G2677T/A	rs2032582	F R SNaPshot	TAGTTTGACTCACCTTCCCGG GGCTATAGGTTCCAGGCTTG GACAAGCACTGAAAGATAAGAAAGAACTAGAAAGGT
ABCB1 C3435T	rs1045642	F R SNaPshot	CATGCTCCCAGGCTGTTTAT GTAACCTGGCAGTTTCAGTG TGACTCGATGAAGGCATGTATGTTGGCCTCCTTGTGCCCTCAC
DPYD A496G	rs2297595	F R SNaPshot	CAATCGAGCCAAAAAGGAAG CCCTCTAGGTGGGAGTAGGG AAATTTAACCATGACAATTGATTTCCCGTAGGTATTCAAAGCA
CYP2A6 T-48G	rs28399433	F R SNaPshot	CCTGCACCTCTGATTGGAT CCTGCTGAGGGTTTTAGTGG ATCAGCCAAAGTCCATCCCTCTTTTCAGGCAGTA
ERCC1 Asn118Asn	rs11615	F R SNaPshot	TCCAGAACACTGGGACATGA TCCCTATTGATGGCTTCTGC AGGGGCAATCCCGTACTGAAGTTCGTGCGCAA

SNP: Del inglés «Single Nucleotide Polymorphism»; ID: Identificador; ABCB1: Casete de unión a ATP B1; DPYD: Dihidropirimidina dehidrogenasa; CYP2A6: Citocromo P450 2A6; ERCC1: Proteína de reparación por escisión del grupo de complementación cruzada 1.

febrero de 2011 y diciembre de 2012. Estos pacientes fueron incorporados al estudio tanto de forma prospectiva como retrospectiva. Los pacientes debían cumplir los criterios de ser mayores de edad, estar diagnosticados de cáncer de colon o recto, y estar recibiendo o haber recibido quimioterapia basada en 5-FU o capecitabina, o los esquemas FOLFOX/XELOX en adyuvancia. Los criterios de exclusión fueron: tener una puntuación ECOG performance status (PS) mayor de 2, insuficiencia renal aguda (menos de 400 ml de producción de orina al día), diagnosticado de insuficiencia hepática aguda o crónica, y tener un tiempo de seguimiento inferior a 2 meses, siempre y cuando el paciente no hubiera presentado algún efecto adverso grave en dicho periodo. Ninguno de los pacientes incluidos en la cohorte de validación formó parte a la vez de las cohortes exploratorias de los estudios previos. El resultado de las determinaciones genéticas no modificó un ningún caso el tratamiento recibido por los pacientes. La cohorte exploratoria estuvo formada exclusivamente por pacientes del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, mientras que la cohorte de validación fue completada, mayoritariamente, con pacientes del Hospital Universitario Doce de Octubre.

El estudio se llevó a cabo según lo establecido en la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y el del Hospital Universitario Doce de Octubre. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes. Se siguieron los protocolos establecidos en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón y en el Hospital Universitario Doce de Octu-

bre para acceder a los datos de las historias clínicas con fines de investigación y divulgativos para la comunidad científica.

Muestra de estudio

Se extrajeron 3-4 ml de sangre total de cada paciente en tubos conteniendo EDTA. Dichos tubos fueron conservados a -80° C.

Métodos de ensayo

Se aisló el ADN genómico de todos los pacientes mediante el *HighPure PCR template preparation kit (Roche)*, a partir de 200 l de sangre y la concentración de ADN se determinó en un espectrofotómetro *Nanodrop 1000 (Thermo Scientific, MA, USA)*. El ADN fue preservado a -20° C hasta su utilización.

Los polimorfismos rs1128503, rs2032592 y rs1045642 en *ABCB1*, rs2297595 en *DPYD*, rs28399433 en *CYP2A6*, y rs11615 en *ERCC1* se determinaron mediante la técnica de SNaPshot, tal y como se ha descrito por González-Haba y cols.¹⁵. Los polimorfismos estudiados y los oligonucleótidos empleados se detallan en la tabla 1.

Análisis estadísticos

Se estudiaron las posibles asociaciones de los siguientes polimorfismos con reacciones adversas a la quimioterapia: rs1128503 en *ABCB1* (neutropenia-SMP/capecitabina), rs2032592 en *ABCB1* (SMP/capecitabina), rs1045642 en

Tabla 2. Características basales de los pacientes

Parámetro	Capecitabina		5FU		XELOX/FOLFOX	
	CE	CV	CE	CV	CE	CV
<i>Pacientes</i>						
Hombres	44 (59,5%)	84 (53,5%)	35 (52,2%)	54 (54,5%)	27 (57,4%)	43 (51,8%)
Mujeres	30 (40,5%)	73 (46,5%)	32 (47,8%)	45 (45,5%)	20 (42,6%)	40 (48,2%)
Total	74	157	67	99	47	83
<i>Edad (años) mediana (P₂₅-P₇₅)</i>						
	70 (60-73)	66 (57-72)	61 (49-69)	62 (55-69)	68 (53-72)	65 (59-71)
<i>Tipo de cáncer</i>						
Colon	52 (70,3%)	110 (70,1%)	42 (62,7%)	60 (60,6%)	33 (70,0%)	53 (63,9%)
Rectum	22 (29,7%)	47 (29,9%)	25 (37,3%)	39 (39,4%)	14 (29,8%)	30 (36,1%)
<i>Grado del tumor</i>						
I		2 (1,3%)		3 (3,0%)		2 (2,4%)
II	15 (20,2%)	26 (16,6%)	7 (10,2%)	20 (20,2%)	13 (27,7%)	19 (22,9%)
III	17 (23,0%)	68 (43,3%)	15 (22,4%)	21 (21,2%)	23 (48,9%)	52 (62,6%)
IV	42 (56,8%)	61 (38,8%)	45 (67,4%)	55 (55,6%)	11 (23,4%)	10 (12,0%)
<i>Tratamiento previo</i>						
Sin tratamiento previo	21 (28,4%)	16 (10,2%)	19 (28,4%)	18 (18,2%)		
Cirugía	46 (62,2%)	115 (73,2%)	41 (61,2%)	56 (56,5%)	41 (87,2%)	65 (78,3%)
Cirugía + Radioterapia	6 (8,1%)	5 (3,2%)	7 (10,4%)	6 (6,1%)	6 (12,8%)	5 (6,0%)
Otros	1 (1,3%)	21 (13,4%)		19 (19,2%)		13 (15,7%)

CE: Cohorte exploratoria; CV: Cohorte de validación; 5FU: 5-fluorouracilo; XELOX: Capecitabina y oxaliplatino; FOLFOX: 5-fluorouracilo y oxaliplatino.

*P valor < 0,05.

ABCB1 (SMP/Capecitabina; diarrea/5-Fluorouracilo), rs2297595 en *DPYD* (Nauseas-vómitos/FOLFOX-XELOX), rs28399433 en *CYP2A6* (neutropenia/ FOLFOX-XELOX), y rs11615 en *ERCC1* (neutropenia/FOLFOX-XELOX). Los pacientes fueron clasificados en dos grupos en función del grado de toxicidad desarrollada («no toxicidad» 0-1, y «toxicidad moderada-grave» 2-5) siguiendo los criterios *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) v.3.0 para las siguientes reacciones adversas: neutropenia, SMP, diarrea, y náuseas y vómitos, excepto en el análisis que incluía pacientes tratados con los regímenes FOLFOX/XELOX en adyuvancia que se estudió «toxicidad grave», es decir considerando grados 3-5 en los análisis estadísticos. Esta diferencia es debida a que se ha intentado reproducir los resultados utilizando exactamente los mismos criterios que se emplearon en los trabajos originales. Los datos de toxicidad recogidos en ambos hospitales fueron tomados de manera homogénea.

Para los estudios de asociación entre polimorfismos y toxicidad se utilizaron tablas de contingencia y se calculó el test exacto de Fisher, considerando valores de $p < 0,05$ como estadísticamente significativos.

Resultados

Para validar las asociaciones identificadas por nuestro grupo en dos trabajos previos entre efectos adversos a la quimioterapia y variaciones genéticas se reclutaron tres grupos de pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal: 157 pacientes tratados con regímenes quimioterápicos

que contenían capecitabina, 99 pacientes tratados con regímenes que contenían 5-FU y un tercer grupo de 83 pacientes tratados en adyuvancia con FOLFOX o XELOX. Las características basales de cada una de estas tres cohortes de validación fue comparada con las cohortes de exploración de los trabajos originales, que estaban formadas por 74, 67 y 47 pacientes para tratamiento basados en capecitabina, 5-FU y FOLFOX/XELOX, respectivamente. En líneas generales, las características basales de los pacientes incluidos en cada cohorte de validación fueron muy similares a las de la equivalente cohorte exploratoria (Tabla 2). Sin embargo, en los tres tratamientos analizados el tratamiento previo resultó estadísticamente significativo entre las cohortes de exploración y las de validación. Por otro lado, en los pacientes tratados con quimioterapia que contenía capecitabina la cohorte exploratoria tenía una edad al diagnóstico mayor que en la cohorte de validación (70 versus 66). Finalmente, también se encontraron diferencias en el grado de tumor en los pacientes tratados con esquemas que contenían 5-FU.

En los pacientes tratados con regímenes quimioterápicos que contenían 5-FU no se observó una asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo rs1045642 en *ABCB1* y diarrea grados 2-5 ($p = 0,612$). Los pacientes homocigotos TT para este polimorfismo, al igual que lo obtenido en la cohorte exploratoria, presentaron mayor probabilidad de desarrollar diarrea moderada-grave (42,9%) que el resto de genotipos (30% CT y 33,3% CC), pero no se mantuvo la gradación que se observó en la primera cohorte y que apuntaba a un

Tabla 3. Tablas de contingencia para la asociación entre *ABCB1* rs1128503 y diarrea grado ≥ 2 en el grupo de pacientes tratados con regímenes quimioterápicos basados en 5-FU

Gen (identificación de SNP)	Reacción adversa	Genotipo	Grado de toxicidad [n (%)]				p	
			0-1		2-5		CE	CV
			CE	CV	CE	CV		
<i>ABCB1</i> rs1045642	Diarrea	CC	19 (90,5)	12 (66,7)	2 (9,5)	6 (33,3)	0,037	0,612
		CT	21 (65,6)	42 (70)	11 (34,4)	18 (30)		
		TT	8 (57,1)	12 (57,1)	6 (42,9)	9 (42,9)		

CE: Cohorte exploratoria; CV: Cohorte de validación; *ABCB1*: Casete de unión a ATP B1.**Tabla 4.** Tablas de contingencia para las asociaciones entre *ABCB1* rs1128503, rs2032582 y rs1045642 y efectos adversos grado ≥ 2 en el grupo de pacientes tratados con regímenes quimioterápicos basados en capecitabina

Gen (identificación de SNP)	Reacción adversa	Genotipo	Grado de toxicidad [n (%)]				p	
			0-1		2-5		CE	CV
			CE	CV	CE	CV		
<i>ABCB1</i> rs1128503	Neutropenia	CC	12 (70,6)	48 (84,2)	5 (29,4)	9 (15,8)	0,013	0,434
		CT	34 (87,2)	66 (82,5)	5 (12,8)	14 (17,5)		
		TT	18 (100)	15 (75)	0 (0)	5 (25)		
	SMP	CC	11 (64,7)	43 (75,4)	6 (35,3)	14 (24,6)	0,027	0,887
		CT	33 (84,6)	63 (78,8)	6 (15,4)	17 (21,3)		
		TT	17 (94,4)	14 (70)	1 (5,6)	6 (30)		
<i>ABCB1</i> rs2032582	SMP	GG	14 (63,6)	40 (76,9)	8 (36,4)	12 (23,1)	0,048	0,888
		GT/A	35 (92,1)	63 (76,8)	3 (7,9)	19 (23,2)		
		TT	12 (85,7)	17 (73,9)	2 (14,3)	6 (26,1)		
<i>ABCB1</i> rs1045642	SMP	CC	10 (62,5)	32 (84,2)	6 (37,5)	6 (15,8)	0,033	0,252
		CT	37 (86)	67 (74,4)	6 (14)	23 (25,6)		
		TT	14 (93,3)	21 (72,4)	1 (6,7)	8 (27,6)		

CE: Cohorte exploratoria; CV: Cohorte de validación; SMP: Síndrome Mano-Pie; *ABCB1*: Casete de unión a ATP B1.

efecto del alelo variante T para este polimorfismo en el incremento del riesgo de diarrea (Tabla 3).

Tampoco se mantuvo estadísticamente significativa en la cohorte de validación ninguna de las asociaciones obtenidas previamente entre los tres polimorfismos en el gen *ABCB1* y efectos adversos al tratamiento basado en capecitabina (Tabla 4). En la cohorte exploratoria el alelo T para los polimorfismos rs1128503, rs2032592 y rs1045642 en *ABCB1* resultó ser un marcador de baja probabilidad de desarrollar neutropenia y SMP moderado-grave. Sin embargo, estos hallazgos no pudieron ser confirmados en la nueva cohorte de pacientes. No se obtuvo ninguna asociación en el desarrollo de SMP moderado-grave frente a esquemas basados en capecitabina y los polimorfismos *ABCB1* rs1128503 ($p = 0,887$), rs2032592 ($p = 0,888$), o rs1045642 ($p = 0,252$), ni de neutropenia moderada-grave y el polimorfismo *ABCB1* rs1128503 ($p = 0,434$) (Tabla 4).

En cuanto a las asociaciones entre reacciones adversas graves al tratamiento adyuvante FOLFOX o XELOX y los SNPs rs2297595 en *DPYD*, rs11615 en *ERCC1* y rs28399433 en *CYP2A6* tampoco se obtuvieron asociaciones estadísticamente significativas (Tabla 5). La asociación obtenida previamente entre rs2297595 *DPYD* y náuseas y vómitos ($p = 0,054$) no se confirmó en la nueva cohorte independiente ($p = 0,850$). Coincidiendo con los resultados obtenidos previamente, los pacientes homocigotos para la variante T del polimorfismo rs11615 en *ERCC1* presentaron menor probabilidad de desarrollar neutropenia grave (5,6%) que los pacientes con los genotipos CT y CC (11,8 y 7,7%, respectivamente), aunque la asociación no fue estadísticamente significativa ($p = 0,786$). En cuanto al polimorfismo rs28399433 en *CYP2A6*, fueron los pacientes heterocigotos GT aquéllos que presentaron un mayor riesgo de neutropenia grave a lo largo del tratamiento en ambas cohortes de pacien-

Tabla 5. Tablas de contingencia para las asociaciones entre *DPYD rs2297595*, *ERCC1 rs11615* y *CYP2A6 rs28399433* y efectos adversos grado ≥ 3 en el grupo de pacientes tratados con los esquemas en adyuvancia FOLFOXIXELOX

Gen (polimorfismo)	Reacción adversa	Genotipo	Grado de toxicidad [n (%)]				p	
			0-2		3-5		CE	CV
			CE	CV	CE	CV		
<i>DPYD rs2297595</i>	Náuseas y vómitos	AA	39 (97,5)	62 (96,9)	1 (2,5)	2 (3,1)	0,054	0,850
		GA	5 (71,4)	8 (100)	2 (28,6)	0 (0)		
		GG	0 (0)	11 (100)	0 (0)	0 (0)		
<i>ERCC1 rs11615</i>	Neutropenia	TT	16 (94,1)	34 (94,4)	1 (5,9)	2 (5,6)	0,015	0,786
		CT	16 (80)	30 (88,2)	4 (20)	4 (11,8)		
		CC	5 (50)	12 (92,3)	5 (50)	1 (7,7)		
<i>CYP2A6 rs28399433</i>	Neutropenia	TT	34 (85)	64 (92,8)	6 (15)	5 (7,2)	0,029	0,622
		GT	3 (42,9)	10 (83,3)	4 (57,1)	2 (16,7)		
		GG	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)		

CE: Cohorte exploratoria; CV: Cohorte de validación; *DPYD*: Dihidropirimidina dehidrogenasa; *CYP2A6*: Citocromo P450 2A6; *ERCC1*: Proteína de reparación por escisión del grupo de complementación cruzada 1.

tes, pero la asociación no se mantuvo estadísticamente significativa en la cohorte de validación ($p = 0,622$).

Discusión

La identificación de biomarcadores predictivos de toxicidad a los regímenes quimioterápicos utilizados en el tratamiento del CCR podría ayudar a seleccionar la mejor opción terapéutica para cada paciente y así minimizar la aparición de reacciones adversas graves a la quimioterapia en estos pacientes¹⁰. Sin embargo, a pesar de que hay una gran variedad de artículos que muestran asociaciones entre variantes génicas y reacciones adversas a la quimioterapia en CCR, éstas a menudo no se replican en otros estudios, lo cual dificulta la aplicación clínica de la farmacogenética¹⁸. En trabajos anteriores, encontramos varios polimorfismos asociados de una manera estadísticamente significativa a determinadas reacciones adversas a la quimioterapia en pacientes con CCR del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid). Por lo anteriormente comentado, el objetivo del trabajo fue validar los resultados obtenidos en una nueva cohorte de pacientes, esta vez mayoritariamente atendidos en un hospital diferente (Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid) antes de estudiar su aplicación clínica. En nuestros trabajos iniciales se describieron por primera vez, asociaciones de polimorfismos en genes como *ABCB1* y efectos adversos a 5-fluorouracilo y capecitabina¹⁵. Otros polimorfismos, como el *rs28399433* en el gen *CYP2A6*, eran relacionados por primera vez con un efecto adverso concreto, en este caso neutropenia¹⁷, aunque previamente había sido descrita la relación de este polimorfismo con la transformación de tegafur a 5-FU¹⁹.

Los resultados, sin embargo, no han podido ser más desalentadores, ya que ninguna de las siete asociaciones estudiadas pudo ser confirmada. Probablemente, la razón fundamental de esta falta de replicación es el bajo número de pacientes incluidos en los estudios exploratorios, limitación apuntada ya en los trabajos originales^{15,17}. Dada la naturaleza de las variables principales que determinan el tamaño muestral (porcentaje de pacientes con el efecto adverso y frecuencia del alelo menos frecuente), éste está a menudo infraestimado en los trabajos de farmacogenética, como claramente ocurre en nuestros trabajos originales. Aunque este dato es muy variable se ha estimado que el número de casos requeridos para analizar un único polimorfismo requiere una n de 496 (para odds ratio > 2 , 5% de menor frecuencia alélica en un estudio caso-control bajo la asunción de un 5% de prevalencia del caso y con un completo desequilibrio de ligamiento, permitiendo un 5% de error α), mientras que si se analizan 500.000 SNP el tamaño muestral asciende hasta 1.206²⁰.

Además, el caso del tratamiento en CCR es especialmente complicado ya que la mayoría de tratamientos no son monoterapia sino que se administra una combinación de varios fármacos⁴. Esto unido a disminuciones y retrasos de dosis a menudo sin un criterio fijo (criterio médico, reacciones adversas, petición del paciente...) son factores que podría estar alterando los resultados. El estudio de pacientes en tratamiento adyuvante perseguía disminuir esta variabilidad, pero aún así los resultados no han podido validar las observaciones originales, lo que demuestra las limitaciones de este tipo de estudios.

Si además tenemos en cuenta que en los estudios de asociación en farmacogenética no estudiamos un único

SNP sino un número muy variable de ellos la aplicación de correcciones estadísticas mediante análisis multivariantes se hace imprescindible, aunque a menudo no se realizan en estudios farmacogenéticos²¹. En nuestro caso, las 3 asociaciones (rs11615 en *ERCC1* y neutropenia, rs28399433 en *CYP2A6* y neutropenia, y rs2297595 en *DPYD* y náuseas/vómitos) analizadas en la cohorte de exploración de pacientes en tratamiento adyuvante presentaron una significación estadística en un análisis multivariante¹⁷, corrigiendo, al igual que otros autores, por sexo y PS^{22,23}. A pesar de esto, ninguna de estas asociaciones fue replicada en la cohorte de validación, demostrando el importante peso en los resultados finales de todos los factores de variabilidad mencionados anteriormente: tratamiento, tamaño muestral, dosis, etc.

Las distintas cohortes de exploración y validación utilizadas han reflejado características basales diferentes de manera estadísticamente significativas. Esto hace que los resultados tengan que ser tomados con cautela, principalmente el dato del grupo tratado con capecitabina donde la mediana de edad en la cohorte de validación fue cuatro años menor que la de la cohorte de exploración. Sin embargo, dado que lo que analizamos tiene que ver con la toxicidad al tratamiento, tanto el grado del tumor como el tratamiento previo que recibió el paciente son características que podrían afectar mucho a la respuesta al fármaco, pero no a las reacciones adversas. Estas variaciones pueden ser debidas a las distintas formas de prescribir tratamientos que se dan entre hospitales, ya que las cohortes de exploración están compuestas exclusivamente por pacientes del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y las de validación lo están principalmente por pacientes del Hospital Universitario Doce de Octubre. El estudio, por lo tanto asumía que estas diferencias se podían dar y que si las asociaciones se validaban el resultado era más robusto. Y esto no ha sido así.

Muy recientemente se ha demostrado la complejidad de llevar a cabo estudios retrospectivos de biomarcadores, de tal manera que se puede perder una asociación si la población de estudio es heterogénea, tal y como ocurre en el caso de *CYP2D6* y tamoxifeno en cáncer de mama²⁴. Nuestro estudio fue prospectivo/retrospectivo, por lo que se añade otro factor de variabilidad en los resultados.

Todo ello demuestra que el camino hacia la aplicación de determinaciones farmacogenéticas en general, y en CCR en particular, pasa ineludiblemente por la validación de estas pruebas con grandes tamaños muestrales debido a las múltiples variables que normalmente se analizan y reducen el tamaño muestral de cada subgrupo, con tratamientos y estadios de enfermedad lo más uniformes posibles y preferentemente con estudios prospectivos.

En conclusión, ninguna de las asociaciones entre variaciones genéticas (rs1128503, rs2032592 y rs1045642 en

ABCB1, rs11615 en *ERCC1*, rs28399433 en *CYP2A6* y rs2297595 en *DPYD*) y reacciones adversas a la quimioterapia en pacientes de CCR obtenidas previamente por nuestro grupo fue confirmada en una nueva cohorte de pacientes, mayoritariamente tratados en otro hospital. Pese a ello, sería necesario analizar estas asociaciones en una cohorte más amplia de pacientes, todos ellos con el mismo tratamiento y dosis perfectamente establecidas, antes de desechar su posible utilidad en la predicción de toxicidad a regímenes quimioterápicos a nivel clínico.

Agradecimientos

El trabajo ha sido financiado por la Fundación Española de Farmacia Hospitalaria (Beca Ruiz-Jarabo 2012) y por el Instituto de Salud Carlos III (PI12/00056).

Bibliografía

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2011; 61: 69-90.
2. Ariadna: Mortalidad por cáncer y otras causas. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en: <http://cne.isciii.es/ariadna.php>.
3. Luu C, Arrington AK, Schoellhammer HF, Sing G, Kim J. Targeted therapies in colorectal cancer: surgical considerations. *J Gastrointest Oncol*. 2013; 4: 328-36.
4. Kelly H, Goldberg RM. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current options, current evidence. *J Clin Oncol. American Society of Clinical Oncology*. 2005; 23: 4553-60.
5. Chua W, Kho PS, Moore MM, Charles KA, Clarke SJ. Clinical, laboratory and molecular factors predicting chemotherapy efficacy and toxicity in colorectal cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2011; 79: 224-50.
6. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998; 279: 1200-5.
7. Kadoyama K, Miki I, Tamura T, Brown JB, Sakaeda T, Okuno Y. Adverse event profiles of 5-fluorouracil and capecitabine: data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System, AERS, and reproducibility of clinical observations. *Int J Med Sci*. 2012; 9: 33-9.
8. Hartmann JT, Lipp H-P. Camptothecin and podophyllotoxin derivatives: inhibitors of topoisomerase I and II - mechanisms of action, pharmacokinetics and toxicity profile. *Drug Saf*. 2006; 29: 209-30.
9. Grothey A. Oxaliplatin-safety profile: neurotoxicity. *Semin Oncol*. 2003; 30 (Suppl. 15): 5-13.
10. Wilson PM, Lenz H-J. Integrating biomarkers into clinical decision making for colorectal cancer. *Clinical Colorectal Cancer*. 2010; (Suppl. 1): S16-27.
11. Wilson PM, Labonte MJ, Lenz H-J. Molecular markers in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer J*. 2010; 16: 262-72.
12. Ando Y, Saka H, Ando M, Sawa T, Muro K, Ueoka H et al. Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: a pharmacogenetic analysis. *Cancer Research*. 2000; 60: 6921-6.
13. Iyer L, Das S, Janisch L, Wen M, Ramirez J, Karrison T, et al. UGT1A1*28 polymorphism as a determinant of irinotecan disposition and toxicity. *Pharmacogenomics J*. 2002; 2: 43-7.
14. Caudle KE, Thorn CF, Klein TE, Swen JJ, McLeod HL, Diasio RB et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guide-

- lines for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2013; 94: 640-5.
15. Gonzalez-Haba E, García MI, Cortejoso L, López-Lillo C, Barrueco N, García-Alfonso P et al. ABCB1 gene polymorphisms are associated with adverse reactions in fluoropyrimidine-treated colorectal cancer patients. *Pharmacogenomics.* 2010; 11: 1715-23.
 16. Cortejoso L, García MI, García-Alfonso P, Gonzalez-Haba E, Escolar F, Sanjurjo M et al. Differential toxicity biomarkers for irinotecan and oxaliplatin-containing chemotherapy in colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013; 71: 1463-72. Erratum in: *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013; 72: 491.
 17. Cortejoso Fernández L. Biomarcadores farmacogenéticos asociados a efectos adversos de la quimioterapia frente al cáncer colorrectal. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid. 2013.
 18. Cortejoso L, Lopez-Fernandez LA. Pharmacogenetic markers of toxicity for chemotherapy in colorectal cancer patients. *Pharmacogenomics.* 2012; 13: 1173-91.
 19. Wang H, Bian T, Liu D, Jin T, Chen Y, Lin A, Chen C. Association analysis of CYP2A6 genotypes and haplotypes with 5-fluorouracil formation from tegafur in human liver microsomes. *Pharmacogenomics.* 2011; 12: 481-92.
 20. Hong EP, Park JW. Sample size and statistical power calculation in genetic association studies. *Genomics Inform.* 2012; 10: 117-22.
 21. Cobos A, Sánchez P, Aguado J, Carrasco JL. Methodological quality in pharmacogenetic studies with binary assessment of treatment response: a review. *Pharmacogenet Genomics.* 2011; 21: 243-50.
 22. Gordon MA, Zhang W, Yang D, Iqbal S, El-Khouiery A, Nagashima F et al. Gender-specific genomic profiling in metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil and oxaliplatin. *Pharmacogenomics.* 2011; 12: 27-39.
 23. Sargent DJ, Kohne CH, Sanoff HK, Bot BM, Seymour MT, de Gramont A et al. Pooled Safety and Efficacy Analysis Examining the Effect of Performance Status on Outcomes in Nine First-Line Treatment Trials Using Individual Data From Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2009; 27: 1948-55.
 24. Province MA, Goetz MP, Brauch H, Flockhart DA, Hebert JM, Whalley R et al. CYP2D6 Genotype and Adjuvant Tamoxifen: Meta-analysis of Heterogeneous Study Populations. *Clin Pharmacol Ther.* 2014; 95: 216-27.



ORIGINALES

Adherencia, satisfacción y calidad de vida relacionada con la salud en pacientes infectados por el VIH con tratamiento antirretroviral en España. Estudio ARPAS

J. M. Ventura Cerdá^{1,2}, M.^a T. Martín Conde^{1,3}, R. Morillo Verdugo^{1,4}, M.^a Yébenes Cortés⁵ y M. A. Casado Gómez⁵

¹Grupo de Trabajo VIH/SIDA. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). ²Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos (UFPE). Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia. ³Unidad de Pacientes Externos. Servicio de Farmacia. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona. ⁴Unidad de Pacientes Externos. Servicio de Farmacia. Hospital de Valme. Sevilla. ⁵Pharmacoeconomic & Outcomes Research Iberia. Madrid.

Resumen

Objetivo: Determinar la relación entre satisfacción con el tratamiento antirretroviral (TAR), adherencia y calidad de vida (CV) en pacientes adultos diagnosticados de infección por VIH con TAR según la carga posológica.

Método: Estudio observacional, transversal, multicéntrico. Se recogieron variables sociodemográficas, clínicas, carga posológica (1, 2-4 o más de 4 comprimidos al día), adherencia (SMAQ, registros de dispensación (RD) y escala visual analógica), de satisfacción (cuestionario ESTAR) y de CV (MOS-HIV). Se definió paciente adherente cuando simultáneamente presentaba adherencia según SMAQ y un RD > 95%.

Resultados: Se evaluaron 328 pacientes (76% varones; 46,0 ± 9,2 años). El esquema de 1 c/día, 2-4 c/día y > 4 c/día se dio en el 29%, 37% y 34% de los pacientes respectivamente. Pese que la evaluación realizada por el cuestionario SMAQ y la escala EVA de forma independiente muestra diferencias estadísticamente significativas a favor del esquema 1 c/día, el porcentaje de pacientes adherentes según la variable combinada (49%) no difiere entre los grupos en función de la carga posológica. La satisfacción al TAR y fueron elevadas en los tres grupos, siendo los esquemas 1 c/día los relacionados con mayor satisfacción y menores efectos adversos del metabolismo de las grasas. No se observaron diferencias en la satisfacción de los pacientes según la adherencia.

Conclusiones: La adherencia, la satisfacción al TAR y de los pacientes con TAR es alta. La satisfacción, mayor en pacientes que toman 1 c/día, no difiere en función de la adherencia y no se observó correlación entre satisfacción con el TAR y calidad de vida.

Adherence, satisfaction and health-related quality of life in HIV-infected patients with antiretroviral therapy in Spain. The ARPAS study

Abstract

Objective: To determine the relationship between satisfaction with antiretroviral therapy (ART), adherence and quality of life (QoL) in adult patients diagnosed with HIV infection and ART according to the posologic load.

Method: Multicenter, observational and cross-sectional study. Socio-demographic, clinical and of posologic load (1, 2-4 or > 4 tablets/day), adherence (SMAQ, dispensation recordings (DR) and visual analogical scale), satisfaction (ESART questionnaire) and QoL (MOS-HIV) variables were gathered. An adherent patient was defined as the one presenting simultaneously adherence according to SMAQ and DR > 95%.

Results: 328 patients (76% men; 46.0 ± 9.2 years) were evaluated. The posology of 1 tablet/day, 2-4 tablets/day and > 4 tablets/day occurred in 29%, 37% and 34% of the patients, respectively. Although the evaluation performed through the SMAQ questionnaire and the VAS scale independently showed statistically significant differences in favor of the 1 tablet/day scheme, the percentage (49%) of adherent patients according to the combined variable did not differ between the groups based on the posologic load. The satisfaction with ART and QoL were high in the three groups, being the 1 tablet/day scheme the one related with higher satisfaction and lower rate of adverse effects on fat metabolism. There were no differences in patients' satisfaction by the adherence level.

Conclusions: Adherence, satisfaction with ART and QoL of the patients with ART are high. Although higher in patients taking 1 tablet/day, the satisfaction did not differ according to the level of adherence and no correlation was observed between satisfaction with ART and quality of life.

PALABRAS CLAVE

Adherencia; Satisfacción; Terapia antirretroviral; Calidad de vida relacionada con la salud; Síndrome de la inmunodeficiencia humana adquirida; VIH

KEYWORDS

Adherence; Satisfaction; Antiretroviral therapy; Health-related quality of life; Acquired human immunodeficiency syndrome; HIV

Farm Hosp. 2014;38(4):291-299

Farm Hosp. 2014;38(4):291-299

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ventura_jma@gva.es (José Manuel Ventura Cerdá).

Introducción

La supervivencia y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ha aumentado considerablemente en los últimos años, debido a la eficacia de los tratamientos antirretrovirales (TAR). Sin embargo, la falta de adherencia al TAR se considera uno de los factores principales del fracaso terapéutico y aparición de resistencias virales¹⁻⁵. Factores como la complejidad de las pautas de tratamiento, la satisfacción con el tratamiento, la relación paciente-profesionales sanitarios, el consumo activo de drogas y/o alcohol, las enfermedades mentales, las características culturales y socioeconómicas, la falta de seguimiento y los efectos secundarios, y la edad influyen independientemente y significativamente en la adherencia de los pacientes con VIH⁶⁻¹². Sociedades científicas como el Grupo de Estudio del Sida (GESIDA) y de Farmacia Hospitalaria (SEFH) en colaboración con el Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), han desarrollado documentos de consenso para establecer una estrategia nacional en el abordaje de la adherencia al TAR^{1,6,13}. En ellos, se ha definido la adherencia al tratamiento en pacientes con VIH como «la capacidad del paciente de implicarse correctamente en la elección, inicio y control del TAR, que permita mantener su cumplimiento riguroso con el objetivo de conseguir una adecuada supresión de la replicación viral».

La valoración y fomento de la adherencia al TAR es, por tanto, un factor clave y prioritario en la práctica asistencial, que requiere, la identificación, en cada uno de los pacientes, de los factores de los cuales depende la adherencia y la valoración cuantitativa y cualitativa de la adherencia. Para ello, es necesario utilizar métodos que puedan ser incluidos en la práctica clínica habitual y que garanticen suficiente sensibilidad y especificidad¹. La relación entre adherencia, satisfacción con el TAR y preferencias no está completamente definida, aunque son variables necesariamente interdependientes¹⁴⁻¹⁵. Algunos estudios muestran una relación directa entre la satisfacción y la adherencia al TAR: son más adherentes los pacientes más satisfechos^{12,16-17}. De forma similar, debe valorarse la relación existente entre la satisfacción con el tratamiento y determinadas dimensiones de , como la función física y psicológica¹⁸ y la relación igualmente directa entre y la adherencia al TAR^{12,19}.

El presente estudio es la continuación del estudio promovido por en el año 2006²⁰⁻²¹ en el que se evaluaron las características psicométricas, la validez convergente y la fiabilidad de de Satisfacción con el Tratamiento AntiRetroviral (ESTAR) y se analizaron las características sociodemográficas, clínicas y las preferencias de los pacientes con el TAR, así como la relación entre la adherencia y la satisfacción con el TAR y, en 234 pacientes de 28 hospitales españoles. Surge como consecuencia de la necesidad de actualizar y adecuar los resultados obtenidos a la terapéutica actual, que incluye fármacos no disponibles en ese momento y con mejor perfil posológico.

Los objetivos del estudio ARPAS son, además de actualizar los resultados del estudio previo, analizar el comportamiento de adherencia, satisfacción y CVRS en función del esquema posológico y determinar la influencia de la satisfacción del paciente con su TAR sobre la adherencia.

Método

Estudio observacional, transversal y multicéntrico, promovido por de Farmacia Hospitalaria (SEFH) desarrollado entre abril y octubre de 2011 en el ámbito de las unidades de pacientes externos de los servicios de Farmacia hospitalaria. La participación en el estudio fue voluntaria y se inscribieron un total de 39 unidades/servicios de 13 Comunidades Autónomas distintas. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona. La inclusión de pacientes se realizó por reclutamiento competitivo hasta alcanzar el mínimo de pacientes evaluables para el objetivo del estudio (fijado en 300 pacientes en base a criterios logísticos, tales como la capacidad de monitorización y recogida de datos, y presupuestos). Para asegurar una distribución equitativa de los pacientes en los diferentes esquemas posológicos (1 comprimido o cápsula (c)/día, 2-4 c/día y > 4 c/día), se facilitó a los investigadores un esquema de reclutamiento en el que se indicaba la carga posológica que debería tener el paciente para ofrecerle participar en el estudio. Este esquema se generó aleatoriamente, garantizando que en cada bloque de 9 pacientes, existieran 3 en cada una de las categorías de carga posológica. Los pacientes incluidos, mayores de 18 años, de ambos sexos y diagnosticados por infección VIH debían de estar en tratamiento con medicamentos antirretrovirales durante al menos 12 meses y sin cambios en el esquema de TAR ni en la carga posológica en los 6 meses previos al inicio del estudio. Se consideró que el paciente presentaba TAR estable cuando existió modificación de la presentación comercial del fármaco, pero no del principio activo, dosis y forma farmacéutica. La recogida de información se realizó a través de un cuaderno de recogida de datos electrónico con acceso exclusivo del investigador principal y omisión de los datos de carácter personal. Se recogieron variables sociodemográficas (edad, sexo, nivel de estudios y situación laboral), clínicas (fecha de diagnóstico de la infección por el VIH, co-infección por virus de la hepatitis B (VHB) y/o C (VHC), último recuento disponible de linfocitos T CD4 y carga viral plasmática —CV—), terapéuticas (fecha de inicio del TAR, régimen terapéutico del TAR y de otros tratamientos concomitantes no antirretrovirales y efectos adversos (EA) relacionados con el TAR), CVRS (estimada mediante el cuestionario específico MOS-HIV, puntuable entre 0 y 100)²² y satisfacción con el TAR (mediante la escala de satisfacción con el tratamiento antirretroviral, ESTAR, puntuable entre 0 y 60)²⁰. La adherencia al TAR fue estimada simultáneamente mediante tres métodos; con la versión española del cuestionario *Simplified Medication Adherence Questionnaire* (SMAQ)²³, con

los registros de dispensación (RD) y con una Escala Visual Analógica (EVA) en la que el paciente autovaloró el grado de cumplimiento entre 0 (nada adherente) y 100 (totalmente adherente). Se definió paciente adherente cuando simultáneamente presentaba adherencia como tal, en el cuestionario SMAQ y un RD > 95%. El RD se calculó con la expresión: % de adherencia = (nº unidades galénicas totales consumidas/nº unidades galénicas totales Previstas) x 100, considerando un periodo mínimo de 120 días.

Para todos los análisis de variables se tomó un valor alpha (α) de 0,05. Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio, diferenciando a los pacientes según el esquema posológico (1 c/día, 2-4 c/día, > 4 c/día). Las variables cuantitativas se expresaron mediante la media, mediana, desviación estándar y rango intercuartil. En el caso de las variables cualitativas, se calcularon distribuciones de frecuencias. Se estratificaron las distintas variables en función del esquema posológico y se estudiaron las posibles diferencias. En el caso de variables cuantitativas, se utilizó un análisis de varianza (ANOVA) de un factor o la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis, y en el caso de variables cualitativas, el test de chi cuadrado de Pearson. Para comprobar si la carga posológica y la adherencia al tratamiento presentaban influencia en la satisfacción con el TAR se realizó un análisis de varianza (ANOVA) de dos factores independientes. Cuando se halló

que en alguno de los factores o en la interacción había efectos significativos se realizaron análisis de comparaciones múltiples mediante el test de Tukey.

Para determinar qué factores sociodemográficos y clínicos pudieran asociarse con la satisfacción al TAR y la CVRS, se realizó una regresión lineal multivariante. En el caso de los factores que pudieran influir sobre la probabilidad de que un paciente sea adherente, se realizó una regresión logística. En los tres casos se efectuó mediante un método de introducción directa incluyendo todas las variables independientes consideradas.

Resultados

Treinta y tres Servicios de Farmacia reclutaron un total de 328 pacientes. La tabla 1 muestra las características socio-demográficas y clínicas de los pacientes en función del esquema posológico. El 76,0% fueron varones. La edad media se situó en $46,0 \pm 9,2$ años. El tiempo medio desde el diagnóstico de la enfermedad por el VIH hasta la instauración del TAR fue de $9,6 \pm 7,3$ años. El 45,7% de los pacientes eran laboralmente activos al inicio del estudio. A excepción de la actividad laboral, en ninguna otra de las variables sociodemográficas y clínicas, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes con diferente carga posológica. Dentro de los

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes

	Pacientes con 1 comprimido/día	Pacientes con 2-4 comprimidos /día	Pacientes con > 4 comprimidos/día	Total	p
n	95	121	112	328	
<i>VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS</i>					
Género: % hombres	77	73	78	76	0,643
Edad: media de años (DE)	45,1 (9,4)	47,1 (10,0)	45,6 (8,1)	46,0 (9,2)	0,27
Nivel de Estudios: % pacientes					
– Sin estudios	7,4	6,6	6,3	6,7	0,389
– Estudios primarios	30,5	43,8	45,5	40,5	
– Estudios secundarios	36,8	32,2	32,1	33,5	
– Estudios universitarios	25,3	16,5	16,1	18,9	
– Valores perdidos	0	0,8	0	0,3	
Actividad Laboral: % pacientes					
– Activo no retribuido/ama de casa	6,3	9,9	3,6	6,7	0,016
– Activo/Trabajador por cuenta propia	57,9	40,5	41,1	45,7	
– Parado	17,9	15,7	26,8	20,1	
– Pensionista/Incapacidad	16,8	28,1	27,7	24,7	
– Otros (sin especificar)	1	6	1	2,7	
<i>VARIABLES CLÍNICAS</i>					
Tiempo desde diagnóstico VIH (años (DE))	8,3 (7,3)	10 (7,4)	10,3 (7,2)	9,6 (7,3)	0,125
Linfocitos T CD4 (células·10 ³ /ml). % pacientes					
– CD4 \leq 350	15,8	20,7	20,5	19,2	0,429
– >350 CD4 < 500	16,8	15,7	19,6	17,4	
– CD4 >500	67,4	63,6	58	62,8	
– Valores perdidos	0	0	1,8	0,6	
Carga Viral (CV) plasmática VIH (copias/ml):					
– % pacientes con CV indetectable (< 50 copias /ml)	93,7	84,3	85,7	87,5	0,091
Coinfección por virus hepatitis B (VHB):% pacientes	6,3	12,4	10,7	10,1	0,324
Coinfección por virus hepatitis C (VHC): % pacientes	27,4	33,1	37,5	32,9	0,303

CV: Carga viral; DE: Desviación estándar; VIH: Virus Inmunodeficiencia Humana.

Tabla 2. Características del tratamiento antirretroviral

	Pacientes con 1 comprimido/día	Pacientes con 2-4 comprimidos /día	Pacientes con > 4 comprimidos/día	Total	p
n (%)	95 (29)	121 (37)	112 (34)	328 (100)	
Tiempo desde inicio de TAR hasta fin del reclutamiento de pacientes. Años (DE)	1,7 (1,6)	2,7 (2,8)	2,5 (2,1)	2,3 (2,3)	0,007
Nº de tratamientos concomitantes no antirretrovirales. Mediana (rango intercuartil)	0 (1)	1 (2)	1 (3)	0,5 (2)	0,102
Adherencia al tratamiento					
– Pacientes adherentes (%) (SMAQ + RD > 95%)	53,7	46,3	48,2	49,1	0,544
– Pacientes adherentes según SMAQ (%)	72,6	56,2	56,3	61,0	0,022
– RD (Media-DE-)	90,6 (40,2)	90,6 (40,6)	90,72 (40,2)	90,6 (40,3)	0,566
– Autovaloración de la adherencia escala EVA 0-100 (puntuación —DE—)	97,1 (4,7)	93,8 (12,6)	94,0 (10,3)	94,8 (10,2)	0,035

DE: Desviación estándar; EVA: Escala visual analógica; TAR: Tratamiento antirretroviral.

Tabla 3. Puntuación del cuestionario MOS-HIV de calidad de vida (0-100) estratificado según la carga posológica del paciente. Valores medios (DE)

	Pacientes con 1 comprimido/día	Pacientes con 2-4 comprimidos /día	Pacientes con > 4 comprimidos/día	Total	p
n (%)	95	121	112	328	
Subescala					
Componente física (0-40)	37,9 (4,3)	37,8 (4)	37,1 (4,8)	37,6 (4,4)	0,31
Componente mental (0-60)	55,0 (12,4)	54,0 (9,6)	52,1 (11,2)	53,6 (11)	0,14

pacientes con 1 c/día existió mayor proporción de pacientes laboralmente activos (58,0%) que en los grupos con 2-4 c/día (40,5%) y > 4 c/día (41,1%).

En la tabla 2 se especifican las características del TAR. El 29,0%, 37,0% y 34,0% de los pacientes presentaron un régimen de tratamiento de 1 c/día, 2-4 c/día y > 4 c/día, respectivamente. Existieron diferencias significativas en la duración del TAR entre los distintos grupos. Se observó, que los esquemas posológicos de 1 c/día se instauraron más recientemente que los de 2-4 c/día y > 4 c/día ($1,7 \pm 1,6$ años frente a $2,7 \pm 2,8$ años ($p = 0,008$) y $2,5 \pm 2,1$ ($p = 0,040$) respectivamente).

El 49,1% de los pacientes se consideraron adherentes al tratamiento según la variable principal combinada (simultáneamente adherentes según SMAQ y RD > 95%). Atendiendo exclusivamente al cuestionario SMAQ, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes adherentes; mayor en el grupo con 1 c/día (72,6%) que en los que tomaban entre 2-4 c/día (56,2%, $p = 0,019$) o > 4 c/día (56,3%, $p = 0,029$). Con los RD se obtuvo un valor medio de adherencia de $91 \pm 40\%$ sin diferencias significativas entre los grupos según el esquema de administración. Con la EVA, los pacientes con 1 c/día mostraron un valor medio de adherencia de $97,1 \pm 4,7$ y los pacientes con 2-4 c/día y > 4 c/día un valor de $93,8 \pm 12,6$ y $94,0 \pm 10,3$ observándose diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con 1 c/día y con 2-4 c/día ($p = 0,044$).

En referencia a la CVRS, los valores absolutos del cuestionario MOS-HIV permiten inferir una muy aceptable calidad de vida (CV) en todos los pacientes. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los dos componentes de la escala entre los grupos de pacientes (Tabla 3).

Respecto a la satisfacción con el TAR, la puntuación total obtenida en la ESTAR muestra una satisfacción global elevada en todos los casos. Considerando las tomas diarias, la puntuación media fue significativamente mayor en las dos subescalas (satisfacción con el estilo de vida y satisfacción clínica) para los pacientes con 1 c/día que para el resto de pacientes (Tabla 4).

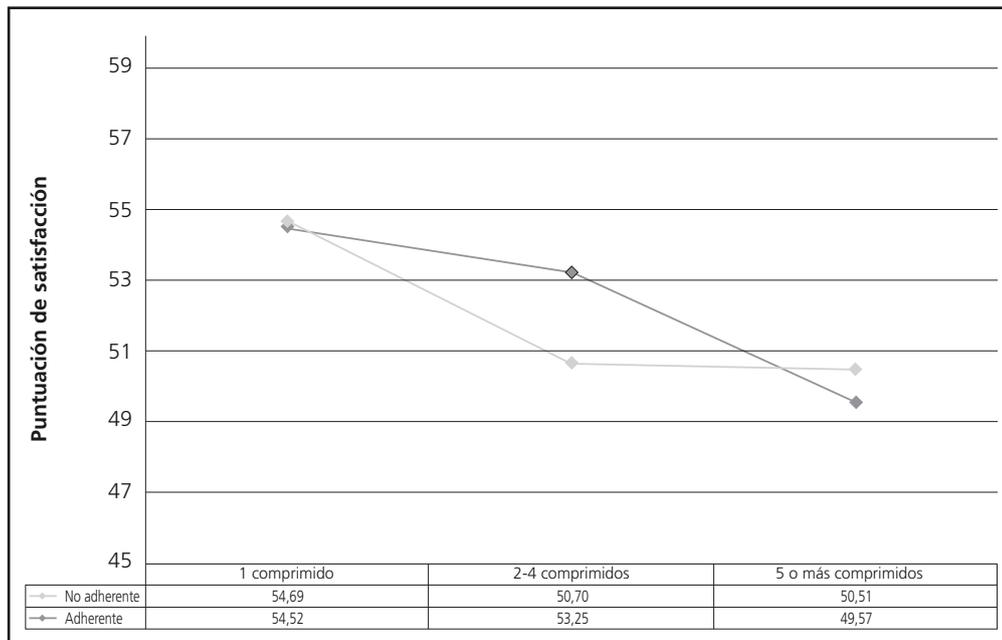
El estudio de la satisfacción en función del esquema posológico y la adherencia se muestra en la figura 1. No se observaron diferencias en la satisfacción de los pacientes fueran o no adherentes, por lo que no parece que mayor satisfacción con el TAR se relacione con mayor adherencia.

El 38% de los pacientes refirió algún EA relacionado con el TAR. Los efectos más prevalentes fueron la hipercolesterolemia, los cambios en la distribución de la grasa corporal y la fatiga. Los pacientes con 1 c/día, presentaron menores efectos metabólicos como hipercolesterolemia y cambios en la figura, que el resto de pacientes (Tabla 5).

La tabla 6 y la figura 2 presentan simultáneamente el resultado de los análisis multivariante. Por una parte el análisis de regresión logística de la variable dependiente "adherencia", entendida como paciente adherente o no

Tabla 4. Puntuaciones de la ESTAR (0-60) estratificada en función de la carga posológica. Valores medios (DE)

		Pacientes con 1 comprimido/día	Pacientes con 2-4 comprimidos /día	Pacientes con > 4 comprimidos/día	Total	p
n (%)		95	121	112	328	
Subescala	Satisfacción clínica general (0-30)	27,3 (3,6)	26,2 (4,1)	25,3 (4,3)	26,2 (4,1)	< 0,001
	Satisfacción con el estilo de vida (0-30)	21,8 (2,4)	20,7 (3,5)	19,6 (3,8)	20,7 (3,4)	< 0,001
Satisfacción global con el tratamiento (0-60)		54,6 (6,0)	52,1 (7,2)	50,0 (8,0)	52,1 (7,4)	< 0,001

**Figura 1.** Relación entre carga posológica, satisfacción y adherencia al tratamiento.**Tabla 5.** Efectos adversos relacionados con el tratamiento antirretroviral

Efecto adverso	Pacientes con 1 comprimido/día 95 (29)	Pacientes con 2-4 comprimidos /día 121 (37)	Pacientes con > 4 comprimidos/día 112 (34)	Total 328 (100)	p-valor
Hipercolesterolemia (incremento de colesterol respecto valores basales)	5 (5,3)	22 (18,2)	17 (15,2)	44 (13,4)	0,017
Alteraciones en la distribución grasa corporal	5 (5,3)	19 (15,7)	15 (13,4)	39 (11,9)	0,052
Temblores en manos, piernas y pies	1 (1,1)	5 (4,1)	6 (5,4)	12 (3,7)	0,244
Fatiga	6 (6,3)	17 (14,0)	17 (15,2)	40 (12,2)	0,112
Diarrea	5 (5,3)	12 (9,9)	15 (13,4)	32 (9,8)	0,145
Alteraciones estomacales, dolor, náuseas	6 (6,3)	7 (5,8)	15 (13,4)	28 (8,5)	0,076
Dolor de cabeza	4 (4,2)	11 (9,1)	12 (10,7)	27 (8,2)	0,216
Erupciones	2 (2,1)	8 (6,6)	6 (5,4)	16 (4,9)	0,299
Hipersensibilidad	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,3)	0,380
Otros	15 (15,8)	15 (12,4)	10 (8,9)	40 (12,2)	0,322

adherente y, por otra, las regresiones lineales de las puntuaciones de la ESTAR y el MOS-HIV, como variables dependientes, y el resto de variables independientes estudiadas. La única variable asociada con la probabilidad de ser adherente fue la edad (OR = 1,02; IC 95%

0,99-1,05). La edad y la aparición de EA se asociaron significativamente con la satisfacción al TAR; una mayor edad se asoció con una mayor puntuación en la ESTAR, mientras que una mayor incidencia de EA se relacionaba con puntuaciones menores en la escala.

Tabla 6. Factores sociodemográficos y clínicos con influencia significativa sobre la satisfacción y sobre la calidad de vida

	Satisfacción (ESTAR) (Regresión lineal)		Calidad de vida (MOS-HIV) (componente mental) (Regresión lineal)		Calidad de vida (MOS-HIV) (componente físico) (Regresión lineal)	
	Coefficientes estandarizados	p-valor	Coefficientes estandarizados	p-valor	Coefficientes estandarizados	p-valor
Sexo	-	-	0,13	0,017	-	-
Estudios primarios	-	-	-0,21	0,03	-	-
Situación laboral: activo no retribuido/ama de casa	-	-	0,16	0,006	-	-
Situación laboral: activo/trabajador por cuenta propia/asalariado	-	-	0,24	0,001	-	-
Edad	0,14	0,019	-	-	-	-
Pastillas otros tratamientos concomitantes	-	-	-0,24	< 0,01	-0,13	0,031
Satisfacción con el tratamiento	-	-	0,23	< 0,001	0,21	< 0,001
Posología	-0,21	< 0,001	-	-	-	-
Efectos adversos	0,156	0,015	-0,22	0,001	-0,15	0,01

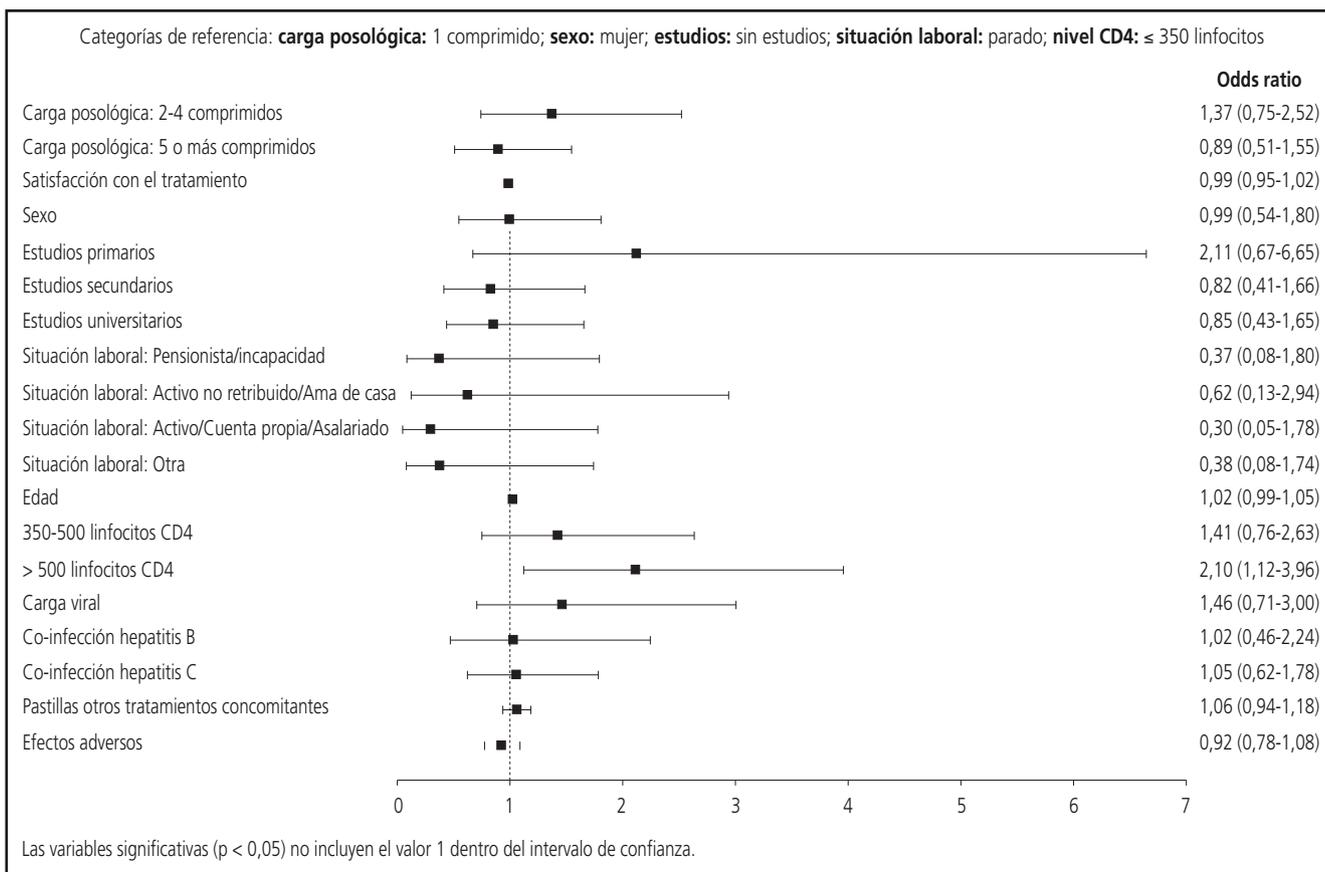


Figura 2. Influencia de los factores sociodemográficos y clínicos sobre la adherencia al tratamiento.

El género, el nivel educativo, la situación laboral activa, el tratamiento concomitante y los EA, se asociaron significativamente con la dimensión mental del MOS-HIV. Los pacientes varones, con mayor nivel educativo, laboralmente activos, con menos tratamientos concomitantes no antirretrovirales y con menor número de EA presentaron puntuaciones mayores en la dimensión mental del

cuestionario y, por tanto, mayor bienestar psicológico. Por el contrario, la puntuación en la componente física del cuestionario tan solo mostró asociación significativa con el número de tratamientos concomitantes y la presencia de EA, de forma que los pacientes con mayor número de fármacos concomitantes y EA presentaron una puntuación menor en esta dimensión.

Discusión

Actualmente, los esquemas de TAR combinan una alta efectividad y seguridad con la comodidad en la administración, tanto en frecuencia como en número de formas farmacéuticas. A priori, cabe pensar que estas mejoras incrementen la satisfacción y la adherencia al TAR, permitiendo el adecuado control clínico de la infección y la mejora de la CVRS. Estos puntos han sido demostrados en anteriores estudios^{19,23}. No obstante, los notables cambios introducidos desde 2007 en el arsenal terapéutico para el control de la infección por el VIH determinan que actualmente la adherencia y satisfacción con el TAR no son necesariamente comparables con la observada hace algunos años, hecho que justifica la actualización del estudio ARPAS.

La muestra del estudio aseguró que el perfil de los participantes fuera representativo del paciente infectado por el VIH con TAR en España (edad superior a los 40 años, mayoría de varones, esquemas posológicos balanceados, con predominio ligero de las pautas con 2-4 c/día y con buen control virológico e inmunológico en la mayoría de los casos). En el presente estudio, cerca del 88% de los pacientes presentan CV indetectable, y un 63% linfocitos CD4 > 500 céls/mcl sumado a un 17% de los pacientes con CD4 entre 350 y 500 céls/mcl. En comparación con el ARPAS desarrollado en 2006, el control virológico e inmunológico actual es muy superior al obtenido previamente (40% con CV indetectable y 68% pacientes con CD4 > 350 céls/mcl)²¹ fundamentalmente por la mejora de la eficacia de los fármacos antirretrovirales.

Debido a la más reciente comercialización de medicamentos combinados en dosis fijas, el tiempo o persistencia de los esquemas en el momento del estudio fue menor para los pacientes con 1 c/día. Un hallazgo en consonancia con los resultados de otros estudios, es la diferencia existente entre los distintos métodos de estimación de la adherencia, destacando los valores excesivamente elevados de pacientes adherentes de acuerdo con los RD y la autovaloración con la escala EVA (incluso introduciendo puntos de corte muy selectivos, > 95%) respecto del porcentaje de pacientes adherentes identificados mediante el SMAQ^{1,21}. Por esta discrepancia, se recomienda utilizar medidas combinadas, de manera que el porcentaje de pacientes adherentes obtenido en nuestro estudio (49%) mediante la combinación de RD_{95%} + SMAQ, es comparable a la estimada en otros estudios^{10,21,24-25}. Es interesante constatar que no existen diferencias significativas en los pacientes adherentes según el esquema posológico, de manera que, a diferencia de otros estudios, el número y la frecuencia de tomas no modifica la adherencia. Una posible explicación es el hecho de que los TAR actuales, incluso los que requieren > 4 c/día, en muchos casos permiten una administración única diaria, no presentan requerimientos en relación a la toma con alimentos ni presentan EA que justifiquen una peor toma que los regímenes más sencillos. No obstante, en el grupo de pacientes con 1 c/día, el porcentaje

de pacientes adherentes medidos únicamente con el SMAQ o con la EVA es superior al del resto de grupos.

A partir de los resultados obtenidos, se puede afirmar que el paciente en TAR activo actualmente presenta una elevada satisfacción con su terapia y una óptima CVRS, congruente con el elevado grado de control clínico, aunque no se ha demostrado correlación entre satisfacción y CVRS. A diferencia del estudio desarrollado en 2006, en el que se observó que la satisfacción es superior en pacientes adherentes, en la actualidad la satisfacción no se asoció con la adherencia. Estos hallazgos se explican por la alta satisfacción y CVRS de los pacientes, próxima al techo de las escalas de medida, que implica falta de sensibilidad ante los cambios en otras variables como la adherencia. Esta tendencia se observa en el análisis multivariante en el que existen pocas variables que puedan asociarse con la adherencia, la satisfacción y la CVRS. Se puede decir, por tanto, que estas tres variables van camino de convertirse en variables «independientes».

Del análisis multivariante se deduce que la edad se asoció con una mayor adherencia y satisfacción, los EA con una menor satisfacción y CVRS, un mayor número de medicamentos concomitantes se asoció con menor CVRS, y el género masculino, la actividad laboral y el nivel educativo se asociaron con una mayor CVRS. El hecho de que los pacientes sean cada vez más longevos y presenten tratamientos mejor tolerados puede explicar la elevada satisfacción con el TAR.

Este estudio presenta como limitación el que solo se haya analizado la adherencia, satisfacción y CV de los pacientes, evaluando exclusivamente la terapia antirretroviral. El estudio de la terapéutica completa de los pacientes, en aras de integrar la atención farmacéutica en un entorno de continuidad asistencial es muy interesante y prioritario en los planes estratégicos profesionales del farmacéutico de hospital. Este aspecto no pudo llevarse a cabo por no existir una homogeneidad de acceso a los datos farmacoterapéuticos completos de los pacientes en los diferentes centros hospitalarios participantes. La adherencia a la terapia no antirretroviral es menor conforme aumenta el número de fármacos que el paciente toma²⁶. Este hecho se produce fundamentalmente cuando existe pluripatología y polimedicación, aspecto muy frecuente en la infección por el VIH, fundamentalmente en los pacientes con más de 50 años²⁷. Sin embargo, la edad media de la población evaluada nos permite confirmar que los datos presentados hacen referencia al status general de la población analizada y no específicamente al análisis parcelado de su TAR.

Como línea de investigación futura cabe plantearse cómo influye el TAR en la valoración de la adherencia a toda la terapia prescrita y a la satisfacción y CV general de la población atendida, especialmente a la comparativa de la población con edad superior e inferior a 50 años.

En conclusión, respecto de la carga posológica, los esquemas administrados como un único comprimido dia-

rio parecen no aportar ventajas aparentes respecto de la CVRS o la adherencia cuando se estima mediante métodos combinados, aunque se relacionan con un mayor porcentaje de pacientes adherentes de acuerdo con el cuestionario SMAQ y con mayor satisfacción y menores efectos adversos metabólicos. En líneas generales, la adherencia, la satisfacción al TAR y la CV de los pacientes con TAR es alta. La satisfacción no difiere en función de la adherencia y no se observó correlación entre satisfacción con el TAR y CV.

Conflicto de intereses

La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) ha promocionado el presente estudio.

Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB) ha participado en la redacción del protocolo y en la monitorización del estudio.

Gilead Sciences, S. L. ha financiado el estudio ARPAS, mediante una ayuda no condicionada a los resultados del mismo, pero no ha participado ni en el diseño, ni en el desarrollo del estudio, ni en la elaboración de los resultados y conclusiones.

Addendum

Grupo investigadores del estudio ARPAS

Investigadores principales: Antón Torres, Rosa (Hospital General Universitario de Elche, Alicante, España); Alonso Herreros, José María (Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia, España); Calabuig Martínez, Paloma (Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda, Madrid, España); Calleja Hernández, Miguel Ángel (Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España); Callejón Callejón, Gábor (Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España); Capilla Montés, Cristina (Hospital del Sureste, Madrid, España); Castro Granell, Vanessa (Hospital Marina Baixa, Alicante, España); Esteban Alba, Concepción (Hospital Infanta Leonor, Madrid, España); Faus Soler, María Teresa (Hospital Lluís Alcanyis, Valencia, España); Fernández-Pacheco García Valdecasas, María (Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid, España); García del Busto Enguer, Natalia (Hospital Universitario de la Ribera, Valencia, España); García Yubero, Cristina (Hospital Infanta Sofía, Madrid, España); Goikolea Ugarte, Francisco Javier (Hospital de Basurto, Bilbao, España); Gómez Germá, Pilar (Hospital de Especialidades de Jerez de la Frontera, Cádiz, España); Ibarra Barrueta, M^a Olatz (Hospital Universitario Galdakao-Usansolo, Vizcaya, España); Illaro Uranga, Aitziber (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España); Jiménez Nacle, Inmaculada (Hospital Carlos III, Madrid, España); Martínez García, M^a Dolores (Hospital Santiago Apóstol, Vitoria, España); Martínez Sánchez, Blanca (Hospital Universitario Josep Trueta, Girona, España); Martínez

Sesmero, José Manuel (Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España); Medina Comas, Raquel (Hospital Infanta Cristina, Badajoz, España); Minguez Cabeza, Ana Cristina (Hospital Universitario de Araba-Sede Txagorritxu, Vitoria, España); Moriel Sánchez, M^a del Carmen (Hospital Universitario de Móstoles); Moya Carmona, Isabel (Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España); Nacle López, Inmaculada (Hospital San Juan de la Cruz, Jaén, España); Navarro Aznarez, Herminia (Hospital Universitario Miguel Servet); Noguerol Cal, María (Hospital del Bierzo, León, España); Ortega Valín, Luis (Complejo Asistencial de León); Plaza Aniorte, Joaquín (Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia, España); Prada Lobato, Jesús María (Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España); Rosado María, Carmen (Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España); Sanmartín Fenollera, Patricia (Hospital Universitario Fundación de Alcorcón, Madrid, España); Serrano López de las Hazas, Joaquín Ignacio (Hospital de Son Llatzer, Palma de Mallorca, España); Taléns Bolós, Amparo (Hospital Universitario de San Juan, Alicante, España); Teresa Ortiz, M^a Teresa (Hospital de Torrevieja, Alicante, España). *Investigadores colaboradores:* Andía Ander (Hospital Santiago Apóstol, Vitoria, España); Barro Juan Pablo (Hospital Infanta Sofía, Madrid, España); Bujaldón Nuria (Hospital Universitario de San Juan, Alicante, España); Cruz Teresa (Hospital del Sureste, Madrid, España); De Andrés Susana (Hospital Carlos III, Madrid, España); Díaz Pilar (Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España); Escobar Ismael (Hospital Infanta Leonor, Madrid, España); Fernández Elena (Hospital de Basurto, Bilbao, España); Ferrit Mónica (Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España); Franco Juan José (Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia, España); García Sergio (Hospital Lluís Alcanyis, Valencia, España); Martín Susana (Hospital Infanta Cristina, Badajoz, España); Martínez Carlos (Hospital Universitario de Araba-Sede Txagorritxu, Vitoria, España); Mora Oihana (Hospital Universitario Galdakao-Usansolo, Vizcaya, España); Navarro Andrés (Hospital General Universitario de Elche, Alicante, España); Ormazabal Iñigo (Hospital Universitario Fundación de Alcorcón); Pelufo Ana (Hospital Lluís Alcanyis, Valencia, España); Pérez Diana (Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid, España); Quintana Belén (Hospital Universitario de la Ribera, Valencia, España); Raga Amparo (Hospital Marina Baixa, Alicante, España); Sastre Alejandro (Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España); Vázquez Susana (Hospital del Bierzo, León, España); Iglesias Ana (Hospital del Sureste, Madrid, España); Aparicio Laura (Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España); de la Nogal Blanca (Hospital del Bierzo, León, España); Esplá Sara (Hospital Universitario San Juan, Alicante, España); García Belén (Hospital Infanta Sofía, Madrid, España); Gemio Pedro (Hospital Infanta Cristina, Badajoz, España); Guisasa Lorena (Hospital Universitario de Araba-Sede Txagorritxu, Vitoria, España); Ibarra Eguzkiñe (Hospital Universi-

tario Galdakao-Usansolo, Vizcaya, España); Llorens Janire (Hospital de Basurto, Bilbao, España); Puerta Elena (Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España); Rentero Lorena (Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia, España); Toro Piedad (Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España); Triano Irene (Hospital General Universitario de Elche, Alicante, España); Canoura Luis (Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España); López Beatriz (Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España); López de Torre Amaia (Hospital Universitario Galdakao-Usansolo, Vizcaya, España); Camaron Iodia (Hospital Universitario de Araba-Sede Txagorritxu, Vitoria, España); Llorente Jesús (Hospital Infanta Sofía, Madrid, España); Loizaga Irune (Hospital de Basurto, Bilbao, España); Madrid Adela (Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España); Martínez Alicia (Hospital Infanta Sofía, Madrid, España); Morante María (Hospital General Universitario de Elche); Pérez Zuriñe (Hospital de Basurto, Bilbao, España); Ruiz Sara (Hospital Universitario San Juan, Alicante, España).

Bibliografía

- Panel de expertos de Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y Grupo de Estudio del Sida (GESIDA). Mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. Recomendaciones SPNS/SEFH/GESIDA. *Farm Hosp.* 2008; 32: 349-57.
- Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. [Actualización enero 2013]. [Acceso 23-9-13]. Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org/index.asp>
- Gross R, Yip B, Lo Re V, Wood E, Alexander CS, Harrigan R, et al. A simple, dynamic measure of antiretroviral therapy adherence predicts failure to maintain HIV-1 suppression. *JID.* 2006; 194: 1108-14.
- Barfod TS, Gerstoft J, Rodkjaer L, Pedersen C, Nielsen H, Moller A et al. Patients' answers to simple questions about treatment satisfaction and adherence and depression are associated with failure of HAART: A cross-sectional survey. *AIDS Patient Care STDS.* 2005; 19: 317-25.
- Le Moing V, Chêne G, Carrieri MP, Alioum A, Brun-Vézinet F, Piroth L et al. Predictors of virological rebound in HIV-1-infected patients initiating a protease inhibitor-containing regimen. *AIDS.* 2002; 16: 21-9.
- Knobel H, Polo R, Escobar I. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral (actualización junio de 2008) Disponible en: <http://www.gesida.seimc.org/index.asp>
- Remor E. Valoración de la adhesión al tratamiento antirretroviral en pacientes VIH+. *Psicothema.* 2002; 14: 262-7.
- Chesney MA. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2000; 30: 171-6.
- O'Connor JL, Gardner EM, Mannheimer SB, Lifson AR, Telzak E, Phillips AN et al. Factors associated with adherence amongst 5295 people receiving antiretroviral therapy as part of an international trial. *JID.* 2013; 208: 40-9.
- O'Neil CR, Palmer AK, Coulter S, O'Brien N, Shen N, Zhang W, et al. Factors associated with antiretroviral medication adherence among HIV-positive adults accessing highly active antiretroviral therapy (HAART) in British Columbia, Canada. *JAPAC* 2012; 11: 134-41.
- Protopopescu C, Raffi F, Roux P, Reynes J, Dellamonica P, Spire B et al. Factors associated with non-adherence to long-term highly active antiretroviral therapy: a 10 year follow-up analysis with correction for the bias induced by missing data. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 64: 599-606.
- Langebeek N, Sprenger HG, Gisolf EH, Reiss P, Sprangers MAG, Legrand JC et al. A simplified combination antiretroviral therapy regimen enhances adherence, treatment satisfaction and quality of life: results of a randomized clinical trial. *HIV Med.* 2014; 15: 286-90.
- Lozano F, Polo R; Riera M. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (febrero 2009). Disponible en <http://www.gesida.seimc.org/index.asp>.
- Ibarra O. Preferencias y satisfacción de los pacientes con el tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005; 4: 38-42.
- Sherer RD, Fath MJ, Da Silva BA, Nicolau AM, Miller NL. The importance of potency and durability in HIV patient antiretroviral therapy preferences: a telephone survey. *AIDS Patient Care STDS.* 2005; 19: 794-802.
- Godin G, Cote J, Naccache H, Lambert LD, Trottier S. Prediction of adherence to antiretroviral therapy: a one-year longitudinal study. *AIDS Care.* 2005; 17: 493-504.
- Bogart LM, Bird ST, Walt LC, Delahanty DL, Figler JL. Association of stereotypes about physicians to health care satisfaction, help-seeking behaviour, and adherence to treatment. *Soc Sci Med.* 2004; 58: 1049-58.
- Badía X. La satisfacción con el tratamiento. *Med Clin (Barc).* 2005; 125: 98-9.
- Ruiz-Perez I, Oly de Labry-Lima A, Lopez-Ruz MA, del Arco-Jiménez A, Rodríguez Baño J, Causse-Prados M et al. Estado clínico, adherencia al TARGA y calidad de vida en pacientes con infección por el VIH tratados con antirretrovirales. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005; 23: 581-5.
- Ventura Cerdá JM, Casado Gómez MA, Morales González JM, Ortega Valín L, Ibarra Barrueta O, Escobar Rodríguez I. Características psicométricas de la escala de satisfacción con el tratamiento antirretroviral (ESTAR): Estudio ARPAS (I). *Farm Hosp.* 2007a; 31: 31-9.
- Ventura JM, Casado MA, Escobar I, Ibarra O, Ortega L, Morales JM, Cotaruelo M. Preferencias, satisfacción y adherencia con el tratamiento antirretroviral: estudio ARPAS (II). *Farm Hosp.* 2007b; 31: 340-52.
- Badía X, Podzamczar D, López-Lavid C, García M, Grupo Español de Validación de los cuestionarios MOS-HIV y MQOL-HIV. Medicina basada en la evidencia y la validación de cuestionarios de calidad de vida: la versión española del cuestionario MOS-HIV para la evaluación de la calidad de vida en pacientes infectados por el VIH *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1999; 17 (Suppl. 2): S103-13.
- Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: The GEEMA Study. *AIDS.* 2002; 16: 605-13.
- Crisp BR, Williams M, Timpson S, Ross MW. Medication compliance and satisfaction with treatment for HIV disease in a sample of African-American crack cocaine smokers. *AIDS Behav.* 2004; 8: 199-206.
- Tesoroire J, French T, Weiss L, Waters M, Finkelstein R, Agins B. Stability of adherence to highly active antiretroviral therapy over time among clients enrolled in the treatment adherence demonstration project. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003; 33: 484-93.
- Silverberg MJ, Leyden W, Go AS, Quesenberry CP, Klein D, Horberg MA. Response to newly prescribed lipid-lowering therapy in patients with and without HIV infection. *Ann Intern Med.* 2009; 150: 301-12.
- Marzolini C, Elzi L, Gibbons S, Weber R, Fux C, Furrer H et al. Prevalence of comedication and effects of potential drug-drug interactions in the swiss HIV cohort study. *Antivir Ther.* 2010; 15: 413-23.



ORIGINALES

Análisis de la toxicidad ocular de los colirios de voriconazol y fluconazol con HET-CAM

A. Fernández-Ferreiro^{1,3}, M. González Barcia¹, M. Gil Martínez², J. Blanco Mendez³, M. J. Lamas Díaz¹ y F. J. Otero Espinar³

¹Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Gerencia de Gestión Integrada de Santiago de Compostela. ²Especialista en Oftalmología. ³Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Santiago de Compostela.

Resumen

Objetivo: El objetivo del estudio es aportar información toxicológica mediante el ensayo HET-CAM, de los colirios de Fluconazol y Voriconazol elaborados de manera habitual en los Servicios de Farmacia para el tratamiento de las queratitis fúngicas.

Métodos: Estudio experimental en el que se ensaya la potencial toxicidad ocular del colirio de voriconazol 10 mg/ml y fluconazol 2 mg/ml mediante el método Hen s Egg Test-Chorioallantoic Membrane (HET-CAM). Los resultados se fundamentan en la observación de los posibles procesos dañinos que pudiesen ocurrir en los vasos sanguíneos de la membrana corioalantoidea del embrión de pollo durante un tiempo de contacto de 300 segundos, calculándose posteriormente el índice de irritación (IS, Irritation Score).

Resultados y conclusiones: Se obtienen IS nulos para ambas muestras, no mostrando por tanto indicios de irritación aguda apreciables, considerándose por tanto aptos para su utilización desde el punto de vista toxicológico.

PALABRAS CLAVE

Toxicidad ocular; HET-CAM; Colirios; Voriconazol; Fluconazol

Farm Hosp. 2014;38(4):300-304

Analysis of ocular toxicity of fluconazole and voriconazole eyedrops using HET CAM

Abstract

Purpose: The objective of the study is to provide toxicological information through the HET-CAM test of Fluconazole and Voriconazole eye drops prepared commonly in Pharmacy Services for the treatment of fungal keratitis.

Method: Experimental Study. The ocular toxicity of topical voriconazole 10 mg/ml and fluconazole 2 mg/ml were evaluated by the hen's egg test (HET) on the chorioallantoic membrane (CAM). The effects on blood vessels were based on its behavior during 300 seconds and processes that may occur at each time, then we calculated the irritation index (is, irritation score).

Results and conclusions: Both eye drops, voriconazol and fluconazole have been proven to be safe, since the IS that we obtained was zero for both samples and did not present significant signs of irritation. Therefore, these eyedrops are considered suitable for ocular use from a toxicological point of view.

KEYWORDS

Ocular toxicity; HET-CAM; Eye drops; Voriconazole; Fluconazole

Farm Hosp. 2014;38(4):300-304

Introducción

Las queratitis fúngicas son patologías de extrema gravedad, difícil tratamiento y que en ocasiones pueden llegar a comprometer la visión de manera irreversible¹. Actualmente, en España no se comercializan colirios antifúngicos para cubrir dicha indicación, por lo que este vacío se cubre mediante la preparación de fórmu-

las magistrales oftálmicas a nivel hospitalario, reformulando medicamentos comerciales parenterales, que no están diseñados ni adaptados a la vía ocular.

Existen numerosos estudios sobre la efectividad, estabilidad y utilización de las formulaciones magistrales oftálmicas^{2,3}, sin embargo no existen estudios sistemáticos de toxicidad de las mismas. El conocimiento de las formulaciones desde el punto de vista toxi-

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anxordes@gmail.com (Anxo Fernández-Ferreiro).

cológico es fundamental para comprobar la seguridad y para disponer de la información adecuada para la toma de decisiones farmacoterapéuticas⁴.

Se entiende por irritación ocular, las lesiones oculares como consecuencia de la aplicación de una sustancia de ensayo en la superficie anterior del ojo, y que son totalmente reversibles en los 21 días siguientes a la aplicación⁵.

El ensayo de Draize es un método «*in vivo*» que se ha utilizado durante años para evaluar los efectos oculares que aparecen por la exposición aguda de los compuestos sobre la mucosa ocular del conejo, mediante la observación de las reacciones que ocurren a nivel de córnea, iris y conjuntiva⁶. Desde su introducción este ensayo fue criticado, tanto por razones éticas como científicas, lo que estimuló la búsqueda de nuevas alternativas basadas fundamentalmente en la reducción del número de animales a utilizar, en el refinamiento de la metodología y en el remplazamiento por métodos en los que no se utilicen animales para la investigación⁷.

Existen principalmente tres tipos de métodos alternativos «*in vitro*», los organotípicos, los basados en funciones celulares y ensayos de citotoxicidad y los fundamentados en modelos de tejido humano.

El método Hen s Egg Test-Chorioallantoic Membrane (HET-CAM), en un método alternativo clasificado dentro de los organotípicos que utiliza la membrana corioalantoide (CAM) de huevos embrionados de pollo. Es utilizado en la industria para identificar el potencial irritante y/o para cuantificar el índice de irritación de materiales durante la investigación^{8,9}.

El objetivo del estudio es aportar información toxicológica mediante el ensayo HET-CAM, de los colirios de Fluconazol y Voriconazol elaborados de manera habitual en los Servicios de Farmacia para el tratamiento de las queratitis fúngicas.

Material y método

Preparación de los colirios

Con el fin de obtener preparaciones estériles, los colirios se han elaborado de acuerdo con las recomendaciones para la preparación aséptica, en campana de flujo laminar horizontal¹⁰.

La preparación del colirio de voriconazol al 1% se ha hecho mediante la reconstitución directa del vial de Vfend® (200 mg de voriconazol y Sulfobutiléter beta-ciclodextrina sódica), con 19 ml de agua para inyección para obtener 20 ml de una solución voriconazol 10 mg/ml¹¹. El colirio de fluconazol 2 mg/ml, se obtiene directamente de la presentación intravenosa del Fluconazol® Normon 2 mg/ml (excipientes: Cloruro de sodio y Agua para preparaciones inyectables)¹².

Previo envasado en frasco topacio, se realiza la filtración estéril de cada uno de los colirios a través de un filtro de 0,22 micras de tamaño de poro.

Desarrollo del método

Para el desarrollo del ensayo HET-CAM se necesitan huevos de pollos broiler fecundados con un peso entre 50-60 g. Estos se introducen en una cámara climática a $38,0 \pm 0,5^\circ \text{C}$ y 70% de humedad relativa (Ineltec, modelo CC SR 0150, Barcelona) y al noveno día de la incubación se realiza la apertura del huevo cortando la cáscara hacia el lado donde está situada la cámara de aire.

Posteriormente se retira la membrana interior dejando al descubierto la CAM y se depositan 300 microlitros de la sustancia a testar en cada uno de los huevos (Control positivo NaOH 0,1N, Control negativo NaCl 0,9% y los Colirios de Voriconazol y Fluconazol) (Fig. 1)^{13,14}.

A continuación se observa el comportamiento de los vasos sanguíneos durante un tiempo de contacto de 300 segundos, determinando el tiempo de aparición de cada uno de los tres puntos finales (hemorragia —sangrado de los vasos—, lisis —desintegración de los vasos— y coagulación —desnaturalización de las proteínas intra y extracelulares—). En función de los tiempos medidos se calcula el Índice de Irritación (IS, irritation score) mediante la ecuación siguiente: $IS = [(301 - \text{tiempo de hemorragia})/300] \times 5 + [(301 - \text{tiempo de lisis})/300] \times 7 + [(301 - \text{tiempo de coagulación})/300] \times 9$.

Si en el IS, se alcanzan puntuaciones entre 0 y 0,9 se considera la sustancia como no irritante, entre 1 y 4,9 como ligeramente irritante, entre 5 y 9,9 moderadamente irritante y de 10 a 21 como severamente irritante.

Para cada una de las sustancias se ha utilizado un huevo diferente, realizando cada uno de los ensayos de manera independiente y por triplicado. El cálculo se realiza como la media de la suma de las puntuaciones individuales de todos los puntos finales en cada uno de los replicados (Tabla 1).

Resultados

El IS del control positivo ha sido de 17, observándose hemorragia a los 22 segundos, lisis a los 45 segundos y coagulación a los 67 segundos. El IS es de cero para el control negativo, al igual que para las muestras del Colirio de Fluconazol 2 mg/ml y del Colirio de Voriconazol 10 mg/ml, pudiendo por tanto clasificar a los colirios antifúngicos motivo de estudio como sustancias no irritantes (Fig. 2).

Conclusiones y discusión

El Real Decreto 16/2012¹⁶, ofrece apoyo legislativo a los servicios de farmacia para las *operaciones de remanipulación y transformación de medicamentos*. Con el objeto de garantizar que las preparaciones sean adecuadas para el uso al que están destinadas y que no supongan ningún riesgo para el paciente, se deben



Figura 1. Secuencia de pasos en el desarrollo del método HET-CAM.

Tabla 1. Procedimiento detallado del desarrollo experimental

Deben utilizarse 3 huevos por grupo (control positivo, control negativo y sustancia test).

1. Seleccionar huevos broiler frescos (no mayores de 7 días), limpios, fértiles, 50-60 g.
2. Colocar los huevos en la incubadora a 37°C y 60% de humedad y girar los huevos 5 veces/día hasta el día 8.
3. El día 8, colocar los huevos con la parte ancha hacia arriba en la incubadora durante un día más y no volver a girar.
4. Sacar los huevos de la incubadora el día 9 para realizar el ensayo.
5. Hacer un pequeño agujero en la cáscara del huevo por la parte ancha (donde se encuentra la cámara de aire) con un Dremel 300 equipado con un disco cortante (México). Debe tenerse mucho cuidado para no dañar la membrana interna. Si se produjera sangrado, el huevo debe desecharse.
6. Humedecer completamente la membrana interna con 0,9% NaCl. Colocar de nuevo el huevo en la incubadora, durante un tiempo máximo de 30 minutos.
7. Sacar el huevo de la incubadora y decantar el 0,9% NaCl. Retirar cuidadosamente la membrana con unas pinzas.
8. Tratamiento del huevo:
 - Control positivo: añadir 300 µl 0,1 N NaOH.
 - Control negativo: añadir 300 µl 0,9% NaCl.
9. Muestra: añadir 300 µl.
10. Observación durante 5 minutos (300 s) de los procesos:
 - Hemorragia (sangrado desde los vasos).
 - Lisis vascular (desintegración de los vasos sanguíneos).
 - Coagulación (desnaturalización de proteínas intra- y extra-vacuares).

establecer unos requisitos, que garanticen la no toxicidad de estos preparados.

En la elaboración de una nueva formulación oftálmica, una práctica habitual es la determinación de parámetros estrechamente relacionados con los fenómenos de toxicidad e irritación, como son el control del pH y osmolaridad, siendo los valores extremos nocivos para la superfi-

cie corneal¹⁷, pero existen otros factores inherentes a los principios activos o excipientes que pueden desencadenar fenómenos de irritación o de toxicidad celular. Por ello para garantizar que las preparaciones no supongan riesgos, es necesario que se pongan en marcha una serie de estudios toxicológicos sencillos y específicos que sirvan como garantía de inocuidad de los productos elabo-

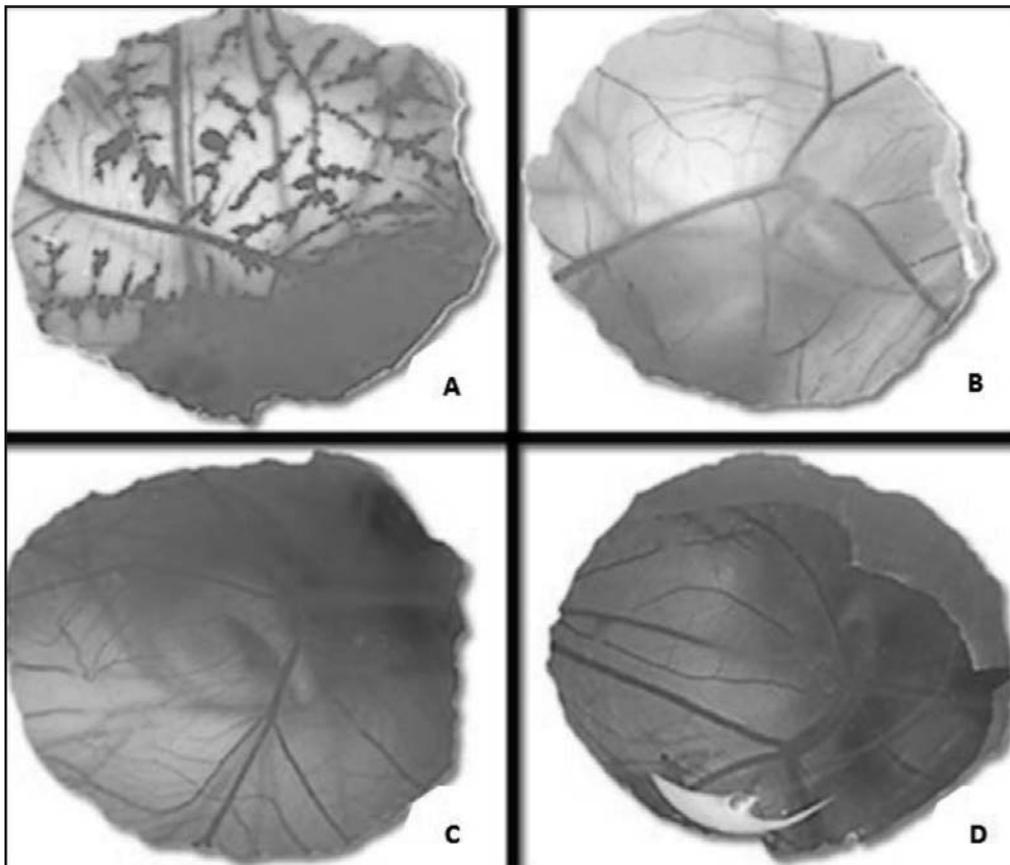


Figura 2. Resultados del ensayo HET-CAM.

rados. Dentro de estos podría englobarse el HET-CAM.

No obstante deben tenerse en cuenta las limitaciones de esta metodología. Así, la valoración de la capacidad de un producto para causar irritación ocular utilizando el método HET-CAM, presenta la limitación de la subjetividad del observador a la hora de detectar la aparición de los efectos adversos. Por otra parte también se debe tener en cuenta que el método que nos ocupa es incapaz de detectar la posible reversibilidad que pueden darse *in vivo*, de algunos de los tres fenómenos que se determinan¹⁸. De acuerdo con los resultados del ensayo HET-CAM, los colirios de voriconazol y fluconazol formulados en el Servicio de Farmacia para el tratamiento de las queratitis fúngicas no muestran indicios de irritación aguda apreciables, siendo en principio, aptos para su utilización desde el punto de vista toxicológico. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el estudio se realiza tras una administración única de los productos por lo que esta metodología sólo informa de la irritación aguda de los componentes, pero no tiene en cuenta la posible aparición de efectos irritantes crónicos tras su administración de manera repetida. Por lo tanto la información que se obtienen del ensayo HET-CAM es parcial, por lo que no puede considerarse un ensayo determinante en la evaluación final de riesgo en sentido de clasificación o etiquetado de medicamentos¹⁵ sino que debe utilizarse de forma complementaria con otros

métodos de estudio que permitan completar la información toxicológica.

A pesar de ello, este método por su rapidez, sensibilidad y sencilla puesta en marcha en los Servicios de Farmacia¹⁹, puede suponer un importante punto de partida en los estudios de toxicidad de las formulaciones oftálmicas hospitalarias, sirviendo de apoyo en la toma de decisiones cuando se valora elaborar nuevas formulaciones o cuando se quiere asegurar la inocuidad de las ya existentes.

Bibliografía

1. Miller D. Pharmacological treatment for infectious corneal ulcers. *Expert Opin Pharmacother.* 2013; 14: 543-60.
2. Alonso Herreros JM, Lugas G, San Miguel MT. Evaluación de la combinación tobramicina-cefazolina tópica en úlceras corneales. *Farm Hosp.* 1997; 21: 216-21.
3. Isla Tejera B, Garzas Martín de Almagro C, Cárdenas Aranzana M, Pérez Rodrigo I, Aumente Rubio MD, Gordillo Sánchez R. Estabilidad y actividad *in vitro* de voriconazol en colirio a una concentración de 3 g/mL. *Farm Hosp.* 2005; 29: 331-4.
4. García Salom P, Alonso Herreros JM. El real decreto de medicamentos en situaciones especiales y la farmacotecnia hospitalaria. *Farm Hosp.* 2010; 34: 103-5.
5. OECD (2012), *Test No. 405: Acute Eye Irritation/Corrosion*, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing [monografía en Internet]. [citado 7 de octubre de 2013]. Disponible en: <http://www.oecd-ilibrary.org/content/book/9789264185333-en>

6. Draize JH, Woodard G, Calvery HO. Methods for the Study of Irritation and Toxicity of Substances Applied Topically to the Skin and Mucous Membranes. *J Pharmacol Exp Ther.* 1944; 82: 377-90.
7. York M, Steiling W. A critical review of the assessment of eye irritation potential using the Draize rabbit eye test. *J Appl Toxicol.* 1998; 18: 233-40.
8. Luepke NP. Hen's egg chorioallantoic membrane test for irritation potential. *Food Chem Toxicol.* 1985; 23: 287-91.
9. Steiling W, Bracher M, Courtellemont P, de Silva O. The HET-CAM, a Useful *In Vitro* Assay for Assessing the Eye Irritation Properties of Cosmetic Formulations and Ingredients. *Toxicol Vitro.* 1999; 13: 375-84.
10. Barcia M, Cartelle H. Formulación Magistral en Oftalmología. En: Piñeiro G, coordinador. Aspectos prácticos de la farmacotecnia en un Servicio de Farmacia. Primera Edición. España: Master Line & Prodigio, S. L.; 2011, pp. 245-74.
11. Dupuis A, Tournier N, Le Moal G, Venisse N. Preparation and Stability of Voriconazole Eye Drop Solution. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53: 798-9.
12. Alonso Herreros JM. Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología. Madrid: Díaz de Santos; 2003.
13. Journal Officiel de la République Française. Aretê du 27 décembre 1996 relatif aux méthodes d'analyse nécessaires au controle de la composition des produits cosmétiques. Annexe IV: méthode officielle d'évaluation du potencial irritant par application sur la membrane chorioallantoïdienne del'oeuf de poule. 1996. 19137-19138.
14. Joint Research Centre. EURL ECVAM. Hen's Egg Test on the Chorioallantoic Membrane (HET-CAM) INVITTOX n° 96. [monografía en Internet]. [citado 27 de enero de 2014]. Disponible en: http://ecvam-dbalm.jrc.ec.europa.eu/view_doc.cfm?iddoc=777&tdoc=met
15. Reglamento (CE) No 1272/2008 del parlamento europeo y del consejo de 16 de diciembre de 2008 sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas.
16. 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.
17. Naciones Unidas. Sistema globalmente armonizado de clasificación etiquetado de productos umicos. [monografía en internet]. [citado 14 de enero de 2014]. Disponible en: http://www.unece.org/fileadmin/DAM/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev04/Spanish/ST-SG-AC10-30-Rev4sp.pdf
18. National Toxicology Program. Background Review Document: Hen's Egg Test - Chorioallantoic Membrane (Het-CAM) Test Method (NIH Publication No. 06-4515) [monografía en Internet]. [citado 9 de octubre de 2013]. Disponible en: <http://ntp.niehs.nih.gov/?objectid=81C9A224-D8FA-F715-29D41E7B6F3D2DED>
19. Lönnroth EC, Dahl JE, Shahnavaz H. Evaluating the potential occupational hazard of handling dental polymer products using the HET-CAM technique. *Int J Occup Saf Ergon JOSE.* 1999; 5: 43-57.



ORIGINALES

Prevalencia de medicación potencialmente inapropiada en pacientes ancianos hospitalizados utilizando criterios explícitos

C. Galán Retamal, R. Garrido Fernández, S. Fernández Espínola, A. Ruiz Serrato, M. A. García Ordóñez y V. Padilla Marín

Servicio de Farmacia. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Antequera. Málaga.

Resumen

Introducción: En personas mayores la prescripción de medicamentos potencialmente inapropiados (PIM) es muy elevada y se asocia con mayor riesgo de eventos adversos, morbilidad y utilización de recursos sanitarios. El objetivo del presente estudio es conocer la prevalencia y tipo de PIM en pacientes ancianos polimedcados al ingreso y alta hospitalaria, los factores asociados a su prescripción y la aplicabilidad de distintos criterios explícitos seleccionados de la bibliografía y adaptados a nuestro ámbito.

Método: Se realiza estudio observacional transversal durante 12 meses (marzo 2010-febrero 2011), sobre 179 pacientes ancianos polimedcados, ingresados en un servicio de Medicina Interna. Como herramienta para detectar la prescripción inadecuada se seleccionaron 50 PIM a partir de la bibliografía (criterios Beers, Stopp, BMC y Priscus) utilizando una técnica Delphi. A través de entrevista con el paciente, revisión de historias clínicas e informe de conciliación se identificaron los PIM previamente seleccionados. Posteriormente se analizó la relación entre distintos factores y la prescripción de PIM.

Resultados: La prevalencia de pacientes con PIM al ingreso fue de 71% y al alta de 48%. De 50 PIM seleccionados, sólo se detectaron 27 y 26 tipos (55,5% y 57,69% criterios STOPP) al ingreso y al alta respectivamente. Los factores asociados a la prescripción de PIM al alta fueron: dependencia severa-total (OR = 1,8; IC 95% 1,0-3,4) y nº de medicamentos mayor de 11 (OR = 2; IC 95% 1,1-3,7).

Conclusiones: La prevalencia de PIM en nuestra población es muy elevada (70%) especialmente al ingreso hospitalario, estos resultados apoyan la necesidad de adoptar medidas enfocadas a mejorar la calidad de la prescripción prioritariamente en pacientes dependientes y polimedcados.

PALABRAS CLAVE

Prescripción inapropiada; Polimedcación; Anciano; Ingreso hospitalario; Alta hospitalaria

Prevalence of potentially inappropriate medication in hospitalized elderly patients by using explicit criteria

Abstract

Introduction: Potentially inappropriate medication (PIM) prescribing in older adults is quite prevalent and is associated with an increased risk for adverse drug events, morbidity, and utilization of health care resources. The aim of this study was to determine the prevalence and type of PIM in polypharmacy elderly patients on admission and discharge and the factors associated with their prescription. Just as the applicability of various explicit criteria selected from the literature and adapted to our area. **Methods:** We performed a cross-sectional study for 12 months (March 2010-February 2011) on 179 polypharmacy elderly patients admitted to an Internal Medicine Department. We created a list of 50 PIM using a Delphi approach based on previous published criteria (Beers, Stopp, BMC and Priscus). Through patient interviews, review of medical records and discharge reconciliation report, we identified the prevalence of PIM in the patients. We also analyzed the relationship between different factors and the prescription of PIM.

Results: The prevalence of patients with PIM on admission and discharge were 71% and 48%, respectively. Out of the 50 selected PIM, 27 and 26 were detected on admission and discharge, respectively (55.5% and 57.69% included on STOPP criteria). We detected two factors associated with PIM prescription at discharge: severe-total dependence (OR = 1.8) and prescription of more than 11 drugs (OR = 2).

Conclusions: PIM prevalence in our population is very high (70%), especially at hospital admission. These findings support the need for measures aimed at improving the quality of prescriptions, especially on dependent patients with polypharmacy.

KEYWORDS

Inappropriate prescribing; Polypharmacy; Aged; Inpatients; Patient discharge

Farm Hosp. 2014;38(4):305-316

Farm Hosp. 2014;38(4):305-316

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariac.galan.sspa@juntadeandalucia.es (Carmen Galán Retamal).

Introducción

En la actualidad en España los mayores de 65 años representan el 17% de la población. Esta población anciana es la que acumula mayor prevalencia de enfermedades crónicas y discapacidad constituyendo un grupo de gran importancia en la terapéutica actual ya que consumen entre el 25-50% de los medicamentos prescritos y son responsables del 70% del gasto farmacéutico total¹.

La evidencia sugiere que el uso de medicamentos en las personas mayores es a menudo inadecuado, en parte debido a la complejidad de la prescripción, a factores relacionados con la asistencia sanitaria y a las características propias de los pacientes. Datos en pacientes hospitalizados parecen indicar que la edad mayor o igual de 85 años, la polifarmacia y el número de comorbilidades pueden contribuir al incremento de acontecimientos adversos².

Se entiende por medicamento potencialmente inadecuado (PIM) en el paciente anciano, aquel que presenta un riesgo significativo de causar un evento adverso en este segmento de población, bien porque existen alternativas terapéuticas más seguras, bien porque está prescrito a dosis inapropiadas, duración excesiva o muestra especial tendencia a interactuar con otros fármacos o con la propia patología del paciente³.

En los últimos años se han desarrollado diversas herramientas para evaluar y mejorar la calidad de la prescripción y el uso de medicamentos en ancianos utilizando dos tipos de criterios: los implícitos, fundamentados en el juicio clínico y los explícitos, basados en criterios objetivos obtenidos a partir de técnicas de consenso y opiniones de expertos⁴.

Los criterios explícitos detectan sobre todo prescripción inadecuada (fármacos que deben evitarse o que no están indicados para determinadas condiciones o patologías).

Los más conocidos y de uso más extendido son los criterios de Beers, realizados en Estados Unidos⁵, y los de McLeod, de Canadá⁶. Ambos se centran en detallar en listados los medicamentos a evitar en cualquier circunstancia, las dosis de determinados fármacos que no se deben superar, y fármacos a evitar en determinadas patologías.

Los criterios Beers, además de las características antes comentadas, se pueden aplicar a todos los ancianos, independientemente de si viven en la comunidad o están ingresados o institucionalizados. Se han utilizado igualmente tanto con fines clínicos como para evaluar epidemiológica y económicamente planes de salud. No tienen en cuenta las posibles interacciones entre medicamentos, ni las duplicidades ni la inframedicación. Los criterios de McLeod, por su parte, son muy similares a los de Beers, pero contemplan además las interacciones fármacos-enfermedades. Sin embargo, están desfasados (por ejemplo, recoge como contrain-

dicado en los pacientes ancianos con insuficiencia cardíaca congestiva el uso de betabloqueantes), por lo que están en desuso.

En los últimos años, se han desarrollado otros métodos explícitos más sencillos. Por un lado, un equipo de geriatras irlandeses ha elaborado una herramienta de cribado consistente en dos instrumentos: el Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment (START) («Right» sería traducido como «adecuado»), que consiste en un listado de 22 indicadores de prescripción basado en la evidencia de medicamentos para enfermedades prevalentes en la edad anciana, y el Screening Tool of Older Persons Prescriptions (STOPP), que es un listado de 65 criterios clínicamente relevantes de medicamentos de prescripción potencialmente inapropiada, ordenado por sistemas fisiológicos. Se centra en problemas potenciales asociados con las medicaciones en un contexto de la comorbilidad propia de la edad anciana^{7,8}. Además, se ha publicado su versión española⁹.

Por otro lado, un grupo de expertos norteamericanos de la corporación RAND ha desarrollado un paquete de estándares de mínimos, generados en base a datos de revisiones sistemáticas y a opiniones de expertos, cuyo fin es garantizar la calidad de la atención a los ancianos vulnerables. Un grupo de estos indicadores está dedicado a la medicación, en el que definen varios indicadores de calidad de prescripción que detectan tanto prescripción inadecuada como sobreutilización e infrautilización. Este método se conoce como ACOVE (*Assessing Care of Vulnerable Elderly*)¹⁰. La tercera actualización del método ACOVE incluye 392 indicadores de calidad sobre 26 diferentes condiciones clínicas.

Recientemente han sido publicados por un grupo de autores alemanes y basándose en revisiones de la literatura científica y en el método Delphi los criterios PRISCUS¹¹, una lista consensuada de fármacos potencialmente inapropiados para personas mayores acompañados de una serie de consejos prácticos, adaptados al medio alemán, que pueden ayudar a tomar decisiones terapéuticas individualizadas para los pacientes.

Otras herramientas destacables son, los indicadores de calidad para optimizar la prescripción en mayores de 70 años¹² y la relación de medicamentos inapropiados por el riesgo de caídas en la población anciana¹³.

A nivel nacional, destaca también el listado de indicadores de riesgo de morbilidad prevenible causada por medicamentos¹⁴.

El presente estudio tiene como objetivo determinar la prevalencia y tipo de medicación potencialmente inapropiada en pacientes ancianos polimedcados al ingreso y alta hospitalaria y los factores asociados a su aparición, con la ayuda de criterios explícitos seleccionados de la bibliografía y adaptados a nuestro ámbito.

Método

Estudio observacional transversal. Se ha desarrollado durante 12 meses (marzo 2010-febrero 2011), sobre

pacientes ancianos polimedicados, ingresados en un servicio de Medicina Interna de un hospital perteneciente a un área de gestión sanitaria.

En este área la población asciende a 110.000 habitantes, de los cuales el 18% son mayores de 65 años y un 15% (n: 2.915) pacientes polimedicados (PP).

Se incluyeron los pacientes que cumplían los siguientes criterios: paciente residente en el Área y que ingresa en el Hospital por el servicio de medicina interna; pacientes de edad igual o superior a 65 años; paciente polimedicado: toma más de 6 medicamentos, de forma continuada, durante un periodo de 6 o más meses.

Quedaron excluidos del estudio pacientes que se hospitalizaron por enfermedad aguda muy grave y que no fue debida a reagudización de su proceso crónico, éxitus o pacientes con criterios de terminalidad, pronóstico infausto a corto plazo o incluidos en programa de cuidados paliativos, pacientes con alta hospitalaria en las primeras 48 horas, pacientes con traslado a otro centro hospitalario.

El tamaño muestral de pacientes ingresados necesario para obtener una significación estadística del 95 % y una precisión del 7% siendo la prevalencia mínima descrita de PIM en otros estudios de un 35%¹⁵, es de 179 pacientes.

La variable principal fue la prevalencia global de pacientes en tratamiento con PIM al ingreso y al alta y las variables secundarias (independientes): edad y sexo, nº de medicamentos al ingreso y al alta, presencia de pluripatología (según la definición del proceso asistencial integrado de la Consejería de salud, Junta de Andalucía¹⁶, índice de comorbilidad de Charlson (versión abreviada)¹⁷ y grado de dependencia (Índice de Barthel)¹⁸.

En una primera fase del estudio se definieron los criterios explícitos en nuestro ámbito, mediante técnica Delphi¹⁹ y contando con un panel de expertos compuesto por farmacéuticos de hospital y médicos internistas, se elaboró un listado con un total de 84 criterios explícitos, en base a las siguientes directrices: a) los PIM debían estar referenciados en la bibliografía; b) la medicación es de uso común en nuestro entorno y c) potencial iatrogenia descrita en la población de estudio.

Se diseñó una matriz de priorización compuesta por: a) descripción del PIM; b) valoración de la gravedad (de 1 = no supone riesgo a 4 = efectos adversos importantes para el paciente); c) valoración de la frecuencia (de 1 = muy raro a 4 = muy frecuente); d) valoración social (de 1: los profesionales sanitarios no muestran interés a 4 = están muy interesados); e) valoración de la vulnerabilidad del problema (de 0: no tiene solución a 4: tiene solución)²⁰.

Se realizaron dos rondas Delphi, en la primera se envió la plantilla con los 84 PIM iniciales, las instrucciones para la evaluación y las principales referencias bibliográficas de interés. Tras la segunda ronda de votación, se consensuaron 50 criterios (PIM) definitivos del total de 84 iniciales (Anexo 1).

En una segunda fase se detectaron los PIM al ingreso. A través del programa de facturación de recetas de atención primaria, se seleccionaron aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión y se realizó el cruce entre esta base de datos con el programa de admisión de hospitalización, alertando diariamente de aquellos pacientes que ingresaban en el servicio de Medicina Interna.

Una vez identificados los PP que a diario ingresaban en el servicio de medicina interna, se revisó su historial farmacoterapéutico con el apoyo de la historia de salud digital, en atención primaria y servicio de urgencias hospitalario. Posteriormente y mediante entrevista clínica estructurada, directamente al paciente y/o cuidador se elaboró por parte del servicio de farmacia, un informe de conciliación inicial de la medicación al ingreso que incluyó: alergias conocidas, medicación que tomaba el paciente, discrepancias encontradas con la medicación pautaada, medicación potencialmente inadecuada, existencia de cuidador, conocimiento acerca de las indicaciones y forma de administración por parte del cuidador/paciente, adherencia al tratamiento. Este informe queda accesible en la aplicación informática de historias clínicas del hospital, para su revisión por el médico internista responsable del paciente, utilizándolo como herramienta auxiliar para elaborar el plan farmacoterapéutico que el paciente debe seguir al alta hospitalaria.

Por último para detectar los PIM al alta, a diario y de la misma forma, se seleccionaban los PP que habían sido dados de alta por el servicio de medicina interna y se identificaban los PIM recogidos en el informe elaborado por el internista.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra calculando porcentajes y medias con sus intervalos de confianza (IC) del 95%. La relación entre las diferentes variables categóricas se estudió mediante la prueba de Chi cuadrado. Para identificar los factores asociados con la presencia de PIM, se realizó una regresión logística binaria multivariante. El análisis de los datos se efectuó con el programa SPSS 13.0.

Resultados

Descripción de la muestra

De los 247 PP que ingresaron en el servicio de medicina interna durante el período de estudio, se excluyeron 68 porque: tomaban < 6 medicamentos (n = 29), fueron éxitus o con criterios de terminalidad (n = 30), se trasladaron a otro hospital (7) o fueron dados de alta en las primeras 48 h (n = 2).

Las características respecto al sexo fueron: 88 mujeres (49,2%) y 91 varones (50,8%) y la edad media fue de

Anexo 1. Criterios PIM y fuentes bibliográficas

Código PIM	Medicamentos implicados	Problema potencial asociado al medicamento	Precauciones a tener en cuenta	Fuente bibliográfica
		<i>Analgésicos, antiinflamatorios</i>		
1	Indometacina	Puede producir efectos adversos a nivel del SNC y/o efectos adversos gastrointestinales	Valorar la necesidad del AINE y la sustitución por un analgésico (paracetamol) o de menor riesgo g-i como el Ibuprofeno. Comprobar que la pauta y duración de tratamiento son correctas. Utilizar AINE a la menor dosis y durante el menor tiempo posible. Monitorizar las manifestaciones g-i, la función renal, cardiovascular y en el caso de la Fenilbutazona el recuento sanguíneo.	Beers ⁴ , Priscus ⁹
2	AINES	Alto riesgo de hemorragia g-i, úlcera o perforación que puede ser fatal.		Priscus ⁹
3				Priscus ⁹
4				Priscus ⁹
5	Fenilbutazona	Puede producir efectos adversos a nivel cardiovascular y/o efectos adversos gastrointestinales.		Priscus ⁹
6	Etoricoxib			Priscus ⁹
7	Analgesicos opioides	Elevado riesgo de confusión y caídas.	Valorar la necesidad del opiáceo y la sustitución por otro de menor riesgo (morfina, buprenorfina, oxidona). Comprobar que la pauta y duración de tratamiento son correctas. Utilizar la menor dosis y durante el menor tiempo posible. Monitorizar la función del SNC, riesgo de caídas, la función cardiovascular y la función renal.	Beers ⁴ , Priscus ⁹ , BMC H ⁸
8	AINE en pautas fijas durante más de 3 meses	En personas mayores no deberían prescribirse Aines en pautas FIJAS durante más de 3 meses, por los efectos gastrolesivos.	Valorar la necesidad del AINE y la sustitución por un analgésico (paracetamol). Comprobar que la pauta y duración de tratamiento son correctas. Utilizar AINE a la menor dosis y durante el menor tiempo posible.	Stopp ⁵ , Priscus ⁹
9	Utilización concomitante de 2 AINE	La eficacia analgésica no aumenta con la utilización concomitante de dos AINE, pero sí los efectos adversos.	Valorar la necesidad del AINE y la sustitución por un analgésico (paracetamol). Utilizar solamente un AINE.	Stopp ⁵ , BMC H ⁸
10	AINE + anti HTA	Los AINES pueden provocar edemas, descompensar la insuficiencia cardiaca, o poner de manifiesto o agravar una hipertensión.	Valorar la necesidad del AINE y la sustitución por un analgésico (paracetamol), principalmente en pacientes que no cumplen los objetivos terapéuticos de presión arterial.	Stopp ⁵
11	AINE + IECA	Los AINE pueden causar insuficiencia renal en ancianos, particularmente en presencia de deshidratación o uso concomitante de diuréticos.	Valorar la necesidad del AINE y la sustitución por un analgésico (paracetamol), principalmente en pacientes que no cumplen los objetivos terapéuticos de presión arterial.	BMC H ⁸
12	AINE + diuréticos	Los AINE pueden reducir el efecto de los diuréticos y empeorar una patología cardiaca existente.	Valorar la necesidad del AINE y la sustitución por un analgésico (paracetamol), principalmente en pacientes que no cumplen los objetivos terapéuticos de presión arterial.	BMC H ⁸
13	AINE e IRC	Contraindicación en el uso de AINES en IRC (Cl Cr < 50 ml/min)	Valorar la necesidad del AINE y la sustitución por un analgésico (paracetamol).	Stopp ⁵
14	AINE en historia de sangrado g-i o úlcera sin pauta profiláctica de prevención	Alto riesgo de hemorragia g-i, úlcera o perforación que puede ser fatal.	Valorar la necesidad del AINE y la sustitución por un analgésico (paracetamol).	Stopp ⁵ , Priscus ⁹

Anexo 1. Criterios PIM y fuentes bibliográficas (cont.)

Código PIM	Medicamentos implicados	Problema potencial asociado al medicamento	Precauciones a tener en cuenta	Fuente bibliográfica
<i>Medicamentos anticolinérgicos</i>				
15	Antihistamínicos Hidroxizina	Alto riesgo de producir efectos adversos anticolinérgicos a nivel periférico (estreñimiento, sequedad de boca, hipotensión, arritmia...) y a nivel central (confusión, delirio, somnolencia, inquietud...). Prolongación del intervalo QT, déficit cognitivo y aumento del riesgo de caídas.	No se recomienda el uso de antihistamínicos de 1ª generación, alto riesgo anticolinérgico periférico y central, déficit cognitivo y riesgo de caídas. Posible alternativa terapéutica antihistamínicos con bajo efecto anticolinérgico (ej cetirizina y loratadina).	Beers ⁴ , Priscus ⁹ , BMC H ⁸
16	Anticolinérgicos + Anticolinéstéricos	La administración concomitante de fármacos con propiedades anticolinérgicas y fármacos anticolinéstéricos resulta ilógica por que los mecanismos son antagonicos.	No se recomienda la administración concomitante de fármacos con propiedades anticolinérgicas y fármacos anticolinéstéricos ya que los mecanismos son antagonicos.	BMC G ⁷
17	Espasmolíticos urológicos (anticolinérgicos) en enfermos con glaucoma	Se puede empeorar la enfermedad de base por el efecto anticolinérgico.	Se debe evitar el uso concomitante de espasmolíticos urinarios en pacientes con glaucoma ya que se puede empeorar la enfermedad de base al potenciarse el efecto anticolinérgico.	Stopp ⁵ , BMC G ⁷ , Beers ⁴
18	Espasmolíticos urológicos (anticolinérgicos) en enfermedad prostática o historia de retención urinaria.	Se puede empeorar la enfermedad de base por el efecto anticolinérgico.	Se debe evitar el uso concomitante de espasmolíticos urológicos (anticolinérgicos) en pacientes con prostatismo crónico o historia de retención urinaria ya que se puede empeorar la enfermedad de base al potenciarse el efecto anticolinérgico.	Stopp ⁵ , Beers ⁴
<i>Sistema gastro-intestinal</i>				
19	Antieméticos Metoclopramida	La Metoclopramida produce efectos extrapiramidales, sedativos y la inducción de reacciones distónicas agudas.	La Metoclopramida produce efectos extrapiramidales, sedativos y la inducción de reacciones distónicas agudas. Evitar en pacientes con parkinson, posible alternativa terapéutica Domperidona.	Stopp ⁵ , Beers ⁴
20	Laxantes estimulantes Cáscara sagrada, Senósidos, Bisacodilo, Docusato sódico, Picosulfato	Los laxantes estimulantes pueden producir síndrome de colon irritable, diarreas o hipopotasemia	Si se considera imprescindible, utilizar laxantes de tipo osmótico (<i>Lactulosa</i>) porque producen pocos efectos adversos ya que no se absorben	BMC G ⁷
<i>Sistema cardiovascular</i>				
21	Ticlopidina	Riesgo de alteraciones hematológicas	Monitorización hematológica (leucocitos y plaquetas). Posible alternativa terapéutica AAS y Clopidogrel.	Beers ⁴ , Priscus ⁹ , BMC G ⁷
22	Antiagregantes plaquetarios Prasugrel	Desfavorable balance beneficio/riesgo, principalmente en pacientes > 75 años.	Posible alternativa terapéutica AAS y Clopidogrel.	Priscus ⁹
23	Dipiridamol en monoterapia	Potencialmente inapropiado en monoterapia para prevención cardiovascular secundaria y con enfermedad hemorrágica concurrente.	Posible alternativa terapéutica AAS y Clopidogrel.	Stopp ⁵ , BMC G ⁷ , Beers ⁴

Anexo 1. Criterios PIM y fuentes bibliográficas (cont.)

Código PIM	Medicamentos implicados	Problema potencial asociado al medicamento	Precauciones a tener en cuenta	Fuente bibliográfica
		<i>Sistema cardiovascular</i>		
24	AAS + Anticoagulantes orales-Protección gástrica	La utilización concomitante de AAS y anticoagulantes puede aumentar el riesgo de patología gastrointestinal.	La utilización concomitante de AAS y anticoagulantes puede aumentar el riesgo de patología gastrointestinal aconsejándose profilaxis de hemorragia g-i	Stopp ⁵
25	AAS en historia de sangrado g-i o úlcera sin pauta profiláctica de prevención	Alto riesgo de hemorragia g-i, úlcera o perforación que puede ser fatal.	La AAS puede agravar el riesgo de patología gastrointestinal aconsejándose profilaxis de hemorragia g-i	Stopp ⁵
26	AAS > 150 mg	Aumento del riesgo sin mayor beneficio terapéutico.	Se recomiendan dosis de AAS < 150mg ya que dosis superiores suponen un aumento del riesgo sin mayor beneficio terapéutico.	Stopp ⁵
27	AAS sin hta previa de EVP, cerebral o coronaria	Aumento del riesgo sin mayor beneficio terapéutico.	No se recomienda el uso de AAS en enfermos sin historia previa de enfermedad vascular periférica, cerebral o coronaria.	Stopp ⁵
28	Anticoagulantes orales tras 1 ^{er} Episodio de TVP durante más de 6 meses	Aumento del riesgo sin mayor beneficio terapéutico.	No se recomienda el uso de anticoagulantes orales tras un primer episodio de TVP durante más de 6 meses de duración del tratamiento.	Stopp ⁵
29	Anticoagulantes durante más de 12 meses en enfermos con trombosis pulmonar no complicada	Aumento del riesgo sin mayor beneficio terapéutico.	No se recomienda el uso de Anticoagulantes orales durante más de 12 meses en enfermos con trombosis pulmonar no complicada.	Stopp ⁵
30	Quimidina	Efectos adversos centrales; incremento de la mortalidad, no se recomienda la utilización concomitante con verapamilo en pacientes > 75 años.	Monitorizar el efecto sobre el SNC, la función cardiovascular y la función renal, valorar la sustitución por beta-bloq, verapamilo, diltiazem o amiodarona.	Priscus ⁹
31	Antiarrítmicos Disopiramida	Medicamento de alto riesgo en el paciente anciano. Vigilar la glucemia, especialmente en pacientes con descompensación cardiaca, insuficiencia hepática y desnutridos, antiarrítmico con potente acción inotropa negativa, también posee efectos anticolinérgicos.	Medicamento de alto riesgo en el paciente anciano. Vigilar la glucemia, especialmente en pacientes con descompensación cardiaca, insuficiencia hepática y desnutridos, antiarrítmico con potente acción inotropa negativa, también posee efectos anticolinérgicos.	BMC G ⁷ , Beers ⁴
32	Flecainida	Alto riesgo de efectos adversos en general.	Monitorizar el efecto sobre el SNC (vértigo, deterioro cognitivo), la función cardiovascular y la función renal, valorar la sustitución por beta-bloq o amiodarona.	Priscus ⁹

Anexo 1. Criterios PIM y fuentes bibliográficas (cont.)

Código PIM	Medicamentos implicados	Problema potencial asociado al medicamento	Precauciones a tener en cuenta	Fuente bibliográfica
<i>Sistema cardiovascular</i>				
33	Sotalol	Beta-bloq con efecto adicional antiaritmico.	Monitorizar el efecto sobre la función cardiovascular, la función renal (ajustar dosis), la función pulmonar. Se recomienda comenzar con 1/3 o 1/2 de la dosis e incrementar lentamente. Valorar la sustitución por beta-bloq cardioselectivos (metoprolol, bisoprolol, carvedilol), amiodarona o propafenona dependiendo del tipo de arritmia.	Priscus ⁹
34	Digoxina a dosis superiores a 0,125 mg/día.	Riesgo de intoxicación, la sensibilidad a la digoxina se incrementa en los ancianos, por lo que la dosis debería mantenerse por debajo de los 0,125 mg/día.	Mantener la dosificación de la Digoxina ≤ 0,125 mg/día.	Stopp ⁵ , Priscus ⁹
35	Nifedipino	Nifedipino en forma farmacéutica de liberación inmediata puede producir grandes oscilaciones de la presión arterial, taquicardia refleja y otros eventos cardiovasculares que pueden incrementar la mortalidad en pacientes ancianos.	Nifedipino en forma farmacéutica de liberación inmediata puede producir grandes oscilaciones de la presión arterial, taquicardia refleja y otros eventos cardiovasculares que pueden incrementar la mortalidad en pacientes ancianos.	Priscus ⁹ , BMC G ⁷
36	Verapamilo	Verapamilo el estreñimiento es el efecto adverso más frecuente 7-30% principalmente en pacientes ancianos.	Verapamilo el estreñimiento es el efecto adverso más frecuente 7-30% principalmente en pacientes ancianos.	Stopp ⁵
37	Beta-bloq + Verapamilo	La combinación de beta-bloq y verapamilo aumenta el riesgo de bloqueo cardíaco	La combinación de beta-bloq y verapamilo aumenta el riesgo de bloqueo cardíaco	Stopp ⁵ , BMC H ⁸
38	Dihidroergocristina, ginkgo-biloba, nicergolina, pentoxifilina, piracetam, bincamina, vinburnina	La eficacia de los vasodilatadores cerebrales no está probada. Además, la utilización de estos fármacos aumenta el riesgo de hipotensión postural y caídas.	La eficacia de los vasodilatadores cerebrales no está probada. Además, la utilización de estos fármacos aumenta el riesgo de hipotensión postural y caídas. Evitar su uso.	Priscus ⁹ , BMC G ⁷
<i>Sistema nervioso</i>				
39	Amitriptilina	Alto riesgo de producir efectos adversos anticolinérgicos a nivel periférico (estreñimiento, sequedad de boca, hipotensión, arritmia...) y a nivel central (confusión, delirio, somnolencia, inquietud...).	No se recomienda el uso de Antidepresivos tricíclicos, alto riesgo anticolinérgico periférico y central, déficit cognitivo y riesgo de caídas. Posible alternativa terapéutica ISRS (sertralina, citalopram)	Beers ⁴ , Priscus ⁹ , Stopp ⁵ , BMC G ⁷ , BMC H ⁸
40	Doxepina			
41	Imipramina			
42	Clomipramina			
43	Maprotilina			
44	Trimipramina			
45	ISRS	Fluoxetina	Alto riesgo de producir efectos adversos a nivel central debido a su larga vida media (nauseas, insomnio, mareos, confusión) e hiponatremia.	Priscus ⁹

Anexo 1. Criterios PIM y fuentes bibliográficas (cont.)

Código PIM	Medicamentos implicados	Problema potencial asociado al medicamento	Precauciones a tener en cuenta	Fuente bibliográfica
		<i>Sistema nervioso</i>		
46	IMAO Tranilcipromina	Alto riesgo de producir crisis hipertensivas, hemorragia cerebral e hipertermia maligna.	Alto riesgo de producir crisis hipertensivas, hemorragia cerebral e hipertermia maligna. Posible alternativa terapéutica ISRS (excluyendo Fluoxetina).	Priscus ⁹
47	Neurólépticos indicados como hipnóticos (haloperidol > 2 mg) (tratamientos prolongados > 30 días)	Aumento del riesgo de hipotensión, confusión, efectos extrapiramidales y caídas.	Aumento del riesgo de hipotensión, confusión, efectos extrapiramidales y caídas.	Stopp ⁵ , Priscus ⁹ , BMC H ⁸
48	Olanzapina > 10 mg	Aumento del riesgo de hipotensión, confusión, efectos extrapiramidales y caídas.	Aumento del riesgo de hipotensión, confusión, efectos extrapiramidales y caídas.	Priscus ⁹
49	Neurólépticos atípicos Clozapina	Aumento del riesgo de hipotensión, confusión, efectos extrapiramidales y caídas.	Incrementa el riesgo de agranulocitosis y miocarditis. Aumento del riesgo de hipotensión, confusión, efectos extrapiramidales y caídas. Incrementa el riesgo de agranulocitosis y miocarditis.	Priscus ⁹
50	Benzodiacepina de acción larga en tratamiento > 30 días	Aumento del riesgo de sedación excesiva, confusión, inestabilidad y caídas.	Aumento del riesgo de sedación excesiva, confusión, inestabilidad y caídas.	Stopp ⁵ , Priscus ⁹ , Beers ¹ , BMC G ⁷ , BMC H ⁸

79,5 años (D.E: 6,61). El 79,9% (143) de los pacientes presentaban pluripatología con una media de índice de Charlson de 2,2 (D.E: 1,15) y con un índice de Barthel de 55,4 (D.E: 31,27). La media de medicamentos al ingreso fue de 11,5 (D.E:2,7), con una media de PIM de 1,6 (D.E:1,60) por paciente, siendo la media de medicamentos al alta 10,4 (D.E:2,80), con una media de PIM de 0,8 (D.E:1,20).

Prevalencia de pacientes en tratamiento con PIM

La prevalencia de pacientes que presentaron PIM al ingreso resultó ser del 71,0% y al alta del 48,0%.

En cuanto a los 50 criterios de referencia evaluados en nuestra población, sólo se han detectado 27 tipos de PIM distintos al ingreso, de los cuales un 55,5% proceden de los listados STOPP y un 25,9% de la lista Beers. Al alta se detectan 26 PIM, 57,7% de los cuales tienen su referencia en la lista STOPP y 26,9% en Beers. En la tabla 1 se describen los porcentajes de PIM que han sido detectados por los distintos criterios explícitos utilizados. Los Figuras 1 y 2 recogen la distribución de frecuencias de los distintos PIM detectados. Al ingreso, 4 criterios distintos explican el 50,0% del total de PIM, siendo estos: Benzodiacepina acción larga > 30 días; AINE + antihipertensivos; AINE en pauta fija durante más de 3 meses; y AINE+diurético (Fig. 1).

En el caso de los resultados al alta son también 4 los criterios PIM que engloban el 50,0% del total, destacando las benzodiacepinas de acción larga con un 23,0% y la incorporación del grupo de vasodilatadores cerebrales (Fig. 2).

Factores asociados

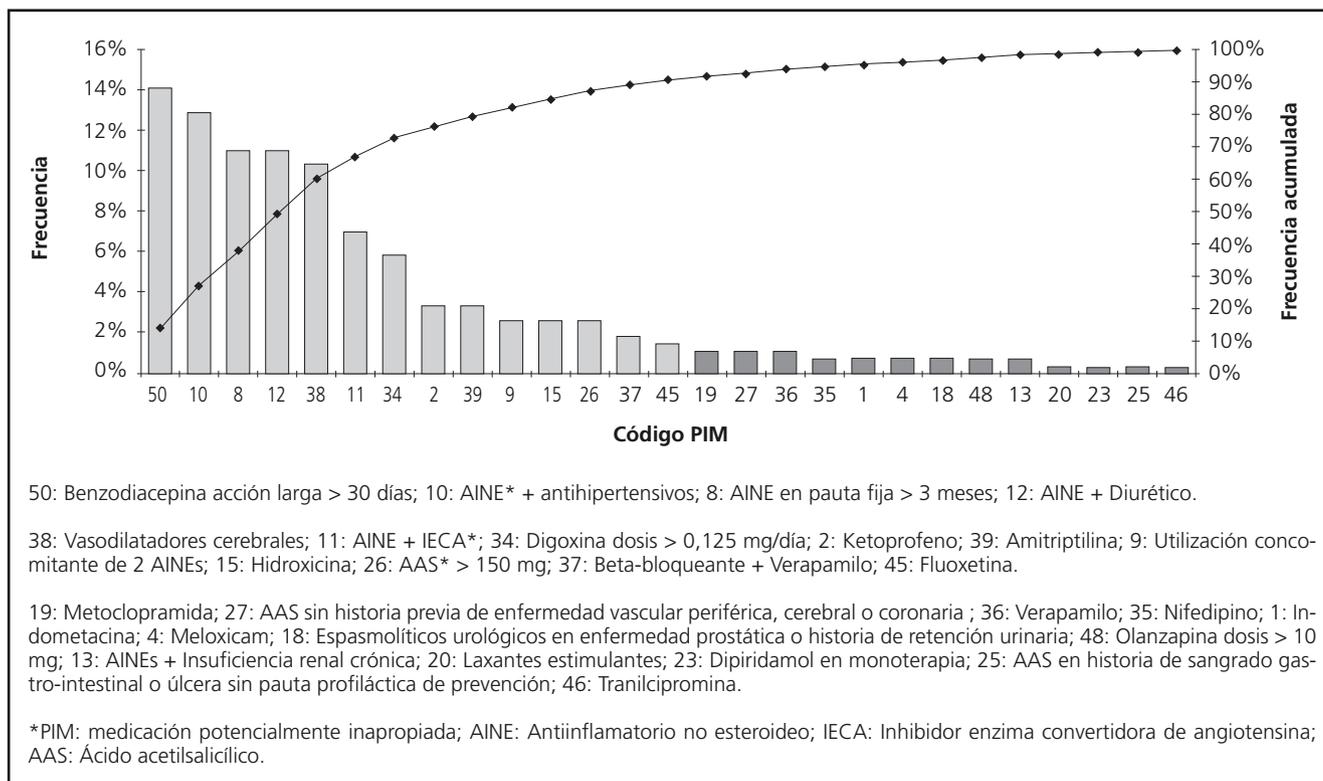
En la tabla 2 se muestran los resultados del análisis estadístico de las diferentes variables como posibles factores asociados a la aparición de PIM. Se encontró asociación estadísticamente significativa con la presencia de PIM al alta para la variable número de medicamentos al alta ($p = 0,02$) y el Índice de Barthel ($p = 0,05$).

Se realizó un análisis multivariable (tabla 3), utilizando un modelo de regresión logística, incluyéndose aquellas variables con un grado de significación menor de 0,20 ($p < 0,20$): para la variable dependiente PIM ingreso se analizó su asociación con la presencia de pluripatología y el nº medicamentos al ingreso, no encontrándose significación estadística en ningún caso. Para la variable PIM alta se analizó el índice de Barthel y el nº de medicamentos al alta mostrando la población con índice de Barthel entre 0 y 60 (dependencia severa-total) un riesgo 1,8 veces superior de presentar PIM al alta respecto a la población con un índice mayor de 60. Así mismo, el riesgo de presentar PIM al alta es 2 veces superior, cuando el paciente toma más de 11 medicamentos.

Tabla 1. PIM* detectados según criterios

	Criterios PIM (n = 60)	Resultados PIM Ingreso (n = 27)	Resultado PIM Alta (n = 26)
Beers (1, 7, 15,17, 18, 19, 21, 23, 31, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 50)	16 (32,00%)	7 (25,93%)	7 (26,92%)
BMC G (16, 17, 20, 21, 23, 31, 35, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 50)	15 (30,00%)	6 (22,22%)	6 (23,07%)
BMC H (7, 9, 11, 12, 15, 37, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 47, 50)	14 (28,00%)	7 (25,93%)	8 (30,77%)
Priscus (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 14, 15, 21, 22, 30, 32, 33, 34, 35, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50)	30 (60,00%)	13 (48,15%)	13 (50,00%)
Stop (8, 9, 10, 13, 14, 17, 18, 19, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 34, 36, 37, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 47, 50)	26 (52,00%)	15 (55,55%)	15 (57,69%)

*PIM: Medicación potencialmente inapropiada.

**Figura 1.** Descripción tío de PIM* al ingreso hospitalario.

Discusión

Aunque actualmente está en debate la validez de los criterios explícitos como indicadores predictivos positivos de eventos adversos a la medicación prescrita en el paciente anciano²¹⁻²², no es menos cierto que son herramientas fiables para su aplicación homogénea en determinadas poblaciones y susceptibles de ser utilizadas en aplicaciones informáticas para la evaluación de la adecuación de la prescripción en grandes muestras de pacientes²³. El gran inconveniente, es su falta de validez externa lo que provoca que en cada país se tengan que adaptar dichos criterios para reflejar de la forma más aproximada posible las pautas prescriptoras existentes en

un determinado entorno. Como se ha descrito más arriba, distintos países europeos han consensuado la elaboración de listas con PIM, esto no ha sucedido aún en España. Sólo contamos con la versión española de los criterios STOPP/START realizada por Delgado Silveira y cols.⁹. El listado de criterios seleccionados por nuestro grupo sigue la metodología descrita en la bibliografía¹⁹ y consta de 50 ítems de los cuales han podido ser aplicados en nuestra muestra, 27 al ingreso y 26 al alta hospitalaria. La selección de criterios probablemente esté sesgada por la procedencia o ámbito profesional del panel de expertos.

Aún con las limitaciones expresadas se ha detectado un porcentaje inusualmente alto de PIM en la prescripción de la muestra al ingreso hospitalario. Los valores

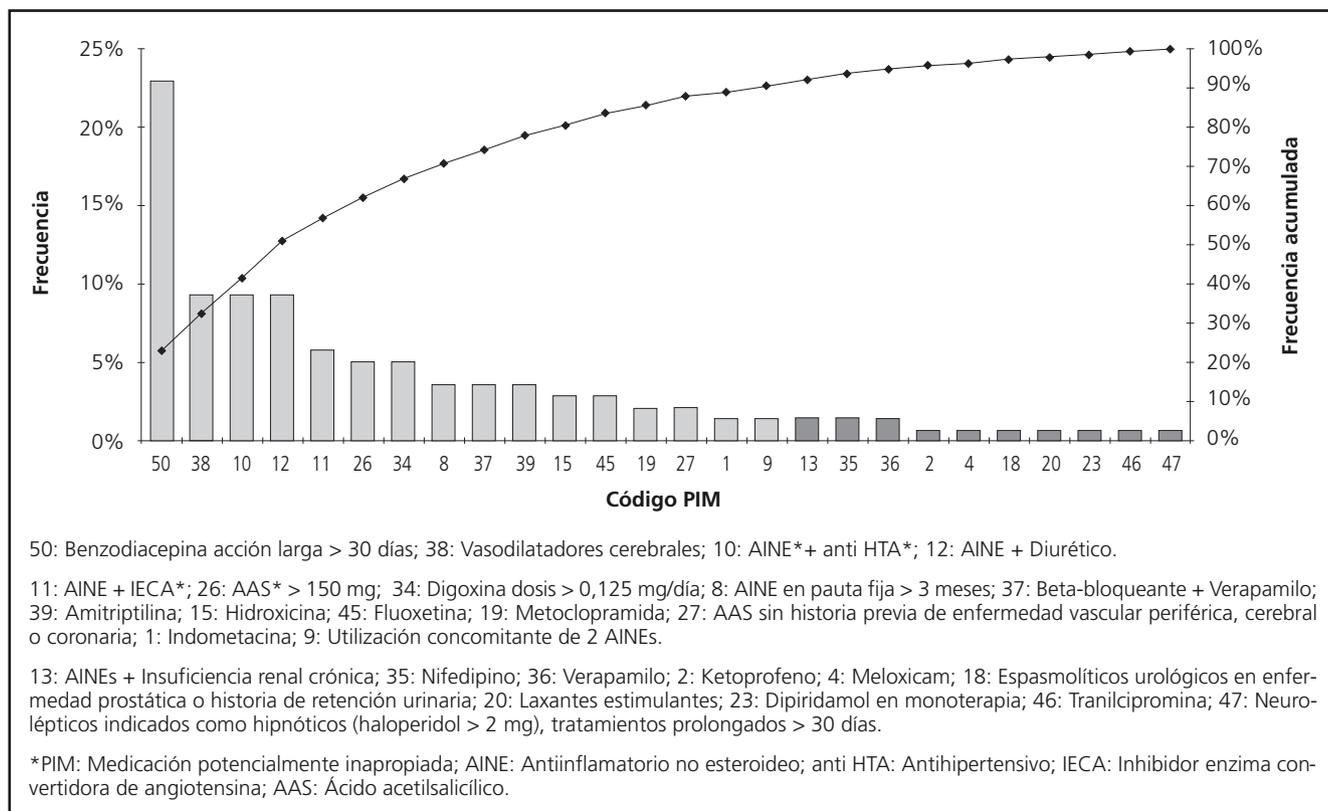


Figura 2. Descripción tipo de PIM* al alta hospitalaria.

Tabla 2. Variables de estudio y asociación con la presencia de PIM

	PIM* ingreso Sí (n = 227; 70,9%)	PIM* ingreso No (n = 52; 29,1%)	Total (n = 179)	p	PIM alta Sí (n = 85; 47,5%)	PIM alta No (n = 94; 52,5%)	Total (n = 179)	p
Grupos de edad:								
65-85 años	101 (69,7%)	44 (30,3%)	145	0,43	70 (48,3%)	75 (51,7%)	145	0,66
> 86 años	26 (76,5%)	8 (23,5%)	34		15 (44,1%)	19 (55,9%)	34	
Pluripatología								
Sí	98 (68,5%)	45 (31,5%)	143	0,16	67 (46,9%)	76 (53,1%)	143	0,73
No	29 (80,6%)	7 (19,4%)	36		18 (50,0%)	18 (50,0%)	36	
Índice de Charlson								
Ausencia comorbilidad (0-1)	30 (78,9%)	8 (21,1%)	38	0,28	17 (44,7%)	21 (55,3%)	38	0,54
Baja comorbilidad (2)	53 (65,4%)	28 (34,6%)	81		36 (44,4%)	45 (55,6%)	81	
Alta comorbilidad (>= 3)	44 (73,3%)	16 (26,7%)	60		32 (53,3%)	28 (46,7%)	60	
Índice de Barthel								
Dependencia severa-total (0-60)	72 (56,6%)	28 (53,8%)	100	0,72	54 (63,5%)	46 (48,9%)	100	0,05
Dependencia moderada-independencia (> 60)	55 (43,4%)	24 (46,1%)	79		31 (36,5%)	48 (51%)	79	
Nº medicamentos ingreso								
6-10	45 (65,2%)	24 (34,8%)	69	0,181	Nº medicamentos alta		94	0,02
> 11	82 (74,5%)	28 (25,5%)	110		0-10	37 (39,4%)		
					> 11	48 (56,5%)	37 (43,5%)	85

*PIM: Medicación potencialmente inapropiada.

Tabla 3. Resultado del análisis multivariable

Covariable	Ods-ratio IC (95%)
PIM Ingreso	
<i>Pluripatología</i>	
No (Referencia)	1
Si	0,49 (0,16-1,53)
<i>Nº medicamentos ingreso</i>	
6-10 (Referencia)	1
> 11	1,74 (0,89-3,43)
PIM Alta	
<i>Barthel</i>	
Dependencia moderada-independencia (> 60) (Referencia)	1
Dependencia severa-total (0-60)	1,87 (1,01-3,43)
<i>Nº medicamentos alta</i>	
0-10 (Referencia)	1
> 11	2,05 (1,12-3,74)

*PIM: medicación potencialmente inapropiada

recogidos en la bibliografía anglosajona revisada en pacientes hospitalarios giran en torno al 44,0%²⁴ utilizando criterios Beers y el 40,0% utilizando una combinación de criterios Beers y McLeod²⁵. En Europa, Gallagher y cols. han utilizado los criterios STOPP y describen una tasa de prevalencia del 51,3% en pacientes ancianos hospitalizados en distintos hospitales, variando entre el 34,7% en Praga, 45,3% en Madrid, hasta un 77,3% en Ginebra¹⁵.

En nuestro ámbito Mera y cols describen una prevalencia del 69,2% utilizando una combinación de criterios Beer y STOPP²⁶.

Es cierto que las tasas de detección de PIM están muy influidas por las características de la muestra poblacional y la metodología utilizada y por tanto no son comparables, por lo que sería necesario estandarizar los instrumentos de medida. En nuestro caso la aplicación de criterios STOPP nos permitió detectar aproximadamente un 55,0% de los PIM al ingreso, lo que nos hace coincidir con la tendencia de la bibliografía europea de utilizar estos criterios como referencia para el análisis de la calidad de la prescripción en el paciente anciano²⁷.

La prevalencia de PIM detectada al alta hospitalaria (48,0%) baja a valores más habituales en las publicaciones sobre el tema. Recordemos que en todo el proceso hay una intervención de personal farmacéutico por la cual, se pone a disposición del médico responsable un informe con los PIM detectados en la medicación del paciente al ingreso. El alcance que pueda tener esta intervención sobre la prescripción médica al alta está por evaluar y abre nuevas líneas de actuación e investigación. Como describe García Caballos en su revisión del tema²⁸,

las intervenciones al alta sobre el plan farmacoterapéutico del paciente anciano para evitar problemas relacionados con la medicación están aún lejos de ofrecer resultados concluyentes y no son extrapolables a entornos diferentes de los descritos.

Los PIM más frecuentemente detectados tanto al ingreso como al alta hospitalaria fueron benzodiazepinas de acción larga y antiinflamatorios no esteroideos, coincidiendo con otras publicaciones de nuestro entorno²⁹.

Por otro lado, en nuestro estudio, el grado de dependencia severa o total y los esquemas terapéuticos que, al alta, incluyen más de 11 medicamentos, se relacionaron con la presencia de PIM, este hallazgo es novedoso y no se ha encontrado ningún trabajo que haya establecido una posible asociación entre diferentes factores de riesgo y la prescripción de PIM.

Concluimos que en nuestro área la población mayor de 65 años polimedificada presenta una prevalencia elevada de PIM. El listado de criterios explícitos adaptado a nuestro ámbito, nos ha permitido evaluar este tipo de medicación potencialmente inapropiada e identificar aquellos medicamentos de alto riesgo (benzodiazepinas de acción larga, AINEs en pacientes hipertensos, vasodilatadores cerebrales...), con el objeto de implementar líneas estratégicas futuras dirigidas a mejorar la adecuación de los tratamientos principalmente en pacientes grandes polimedificados (más de 11 medicamentos) y con dependencia funcional moderada-severa.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses. No se ha percibido ninguna beca ni ayuda económica para la realización de este trabajo.

Bibliografía

1. Instituto Nacional de Estadística. Proyección de la Población de España a Largo Plazo, 2009-2049. Nota de prensa de 28 de enero de 2010 [consultado 02 de junio de 2014]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np587.pdf>
2. Page R, Linnebur S, Bryant L, Ruscin J. Inappropriate prescribing in the hospitalized elderly patient: Defining the problem, evaluation tools, and possible solutions. *Clin Interv Aging*. 2010; 5: 75-87.
3. Gallagher P, Barry P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly. *J Clin Pharm Ther*. 2007; 32: 113-21.
4. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, Hanlon JT. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet*. 2007; 370: 173-84.
5. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2716-24.
6. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ*. 1997; 156: 385-91.
7. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008; 46: 72-83.

8. O'Mahony D, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Hamilton H, Barry P, O'Connor M, Kennedy J. STOPP & START criteria: A new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age. *Eur Geriatric Med.* 2010; 1: 45-51.
9. Delgado E, Muñoz M, Montero B, Sánchez C, Gallagher PF, Cruz-Jentoft AJ. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2009; 44: 273-9.
10. Wenger NS, Roth CP, Shekelle P, the ACOVE Investigators. Introduction to the Assessing Care of Vulnerable Elders-3 Quality Indicator Measurement Set. *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55: S247-S252.
11. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: The PRISCUS List. *Dtsch Arztebl Int.* 2010; 107: 543-5.
12. Straand J, Fetveit A, Rognstad S, Gjelstad S, Brekke M, Dalen I. A cluster-randomized educational intervention to reduce inappropriate prescription patterns for elderly patients in general practice - The Prescription Peer Academic Detailing (Rx-PAD) study [NCT00281450]. *BMC Health Serv Res.* 2006; 6: 72.
13. Berdot S, Bertrand M, Dartigues JF, Fourier A, Tavernier B, Ritchie K, Alépovitch A. Inappropriate medication use and risk of falls - A prospective study in a large community-dwelling elderly cohort. *BMC Geriatr.* 2009; 9: 30.
14. Dago A, Arcos P, Álvarez de Toledo F, Baena M I, Martínez J, Gorostiza I. Indicadores de riesgo de morbilidad prevenible causada por medicamentos. *Gac Sanit.* 2007; 21: 29-36.
15. Gallagher P, Lang PO, Cherubini A, Topinková E, Cruz-Jentoft A, Montero Errasquín B et al. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in an acutely ill population of older patients admitted to six European hospitals. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011; 67: 1175-88.
16. Grupo de expertos Consejería de Salud Junta de Andalucía. Proceso Asistencial Integrado: Atención a pacientes pluripatológicos. 2ª Edición 2007.
17. Berkman LF, Leo-Summers L, Horwitz RI. Emotional support and survival after myocardial infarction. A prospective, population-based study of the elderly. *Ann Intern Med.* 1992; 117: 1003-9.
18. Cuestionarios, test e índices de valoración enfermera en formato para uso clínico. [consultado 02 de junio de 2014]. Disponible en: http://www.sas.junta-andalucia.es/principal/documentosAcc.asp?pagina=pr_desa_innovacion5
19. Campbell SM, Braspenning J, Hutchinson A, Marshall M: Research methods used in developing and applying quality indicators in primary care. *Qual Saf Health Care.* 2002; 11: 358-64.
20. Priorización de potenciales problemas de seguridad relacionados con los medicamentos en pacientes polimedicados. Método Delphi. Primera Ronda. Enero 2011. Servicio de URM. Subdirección de Farmacia. Dirección General de Asistencia Sanitaria. Servicio Andaluz de Salud.
21. Hastings SN, Schmader KE, Sloane RJ, Weinberger M, Pieper CF, Goldberg KC, Oddone EZ. Quality of pharmacotherapy and outcomes for older veterans discharged from the emergency department. *J Am Geriatr Soc.* 2008; 56: 875-80.
22. Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, Richards CL. Medication Use Leading to Emergency Department Visits for Adverse Drug Events in Older Adults. *Ann Intern Med.* 2007; 147: 755-65.
23. Budnitz DS, Lovegrove Shehab N, Richards CL. Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans. *N Engl J Med.* 2011; 365: 2002-12.
24. Lund BC, Steinman MA, Chrischilles EA, Kaboli PJ. Beers Criteria as a Proxy for Inappropriate Prescribing of Other Medications Among Older Adults. *Ann Pharmacother.* 2011; 45: 1363-70.
25. Chang CB, Chang DC. Comparison of Published Explicit Criteria for Potentially Inappropriate Medications in Older Adults. *Drugs Aging.* 2010; 27: 947-57.
26. Mera F, Mestrea D, Almedab J, Ferrera A, Formigac F, Rojas S. Paciente anciano y medicación crónica inapropiada en la comunidad ¿somos conscientes de ello? *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2011; 46: 125-30.
27. Lang PO, Hasso Y, Belmin J, Payot I, Baeyens JP, Vogt-Ferrier M et al. STOPP-START: Adaptation en langue française d'un outil de détection de la prescription médicamenteuse inappropriée chez la personne âgée. *Rev Can Santé Publique.* 2009; 100: 426-31.
28. García M, Ramos F, Jimenez JJ, Bueno A. Drug-related problems in older people after hospital discharge and interventions to reduce them. *Age Ageing.* 2010; 39: 430-8.
29. Bongue B, Naudin F, Laroche ML, Galteau MM, Guy C, Guéguen R et al. Trends of the potentially inappropriate medication consumption over 10 years in older adults in the East of France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009; 18: 1125-33.



ORIGINALES

Análisis coste-efectividad de aflibercept en combinación con FOLFIRI en el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico

C. Pericay¹, C. Frías², A. Abad³, M.^a J. Lamas⁴, M.^a Echave⁵, I. Oyagüez⁵, M. Rubio⁶, E. Giménez⁶, S. Naoshy⁷ y F. Joulain⁷

¹Servicio de Oncología. Corporació Sanitària Parc Taulí. Barcelona. ²Servicio de Farmacia. Corporació Sanitària Parc Taulí. Barcelona. ³Servicio de Oncología. Instituto Catalán de Oncología. Barcelona. ⁴Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. ⁵Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia. Madrid. ⁶Departamento de Health Economics. Sanofi. ⁷Sanofi.

Resumen

Objetivos: Estimar el coste incremental por año de vida ganado (AVG) de la utilización de aflibercept en combinación con FOLFIRI como tratamiento de 2ª línea en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) previamente tratados con oxaliplatino.

Material y métodos: Basándose en los resultados del ensayo clínico VELOUR, se utilizó un modelo de Markov con 3 estados de salud (enfermedad estable, progresión y muerte) y ciclos de 2 semanas. La transición al estado de salud «progresión» implicaba interrumpir el tratamiento en 2ª línea y administrar una 3ª línea de tratamiento. La estimación de costes incluyó costes del manejo de la enfermedad (farmacológicos, acontecimientos adversos, administración, etc.). Costes y resultados en salud fueron descontados al 3% anualmente. Para probar la robustez del modelo se realizaron análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico.

Resultados: La administración de aflibercept + FOLFIRI como 2ª línea de quimioterapia aporta 1,78 AVG (21 meses de vida ganados). Con FOLFIRI se consiguen 1,43 AVG (17 meses). El coste del manejo clínico de aflibercept + FOLFIRI supone una inversión adicional de 13.564 € frente a FOLFIRI a lo largo de toda la vida del paciente, siendo el coste total de 38.346 € para aflibercept + FOLFIRI y 24.782 € para FOLFIRI. Se obtiene un RCEI (ratio coste efectividad incremental) de 38.931 €/AVG con aflibercept + FOLFIRI frente a FOLFIRI.

Conclusión: Aflibercept en combinación con FOLFIRI incrementa la supervivencia global frente a FOLFIRI, lo que supone una estrategia efectiva en el tratamiento de pacientes con CCRM. La relación coste-efectividad incremental de aflibercept en combinación con FOLFIRI supone una estrategia eficiente, coste-efectiva, para el Sistema Nacional de Salud.

PALABRAS CLAVE

Aflibercept; Cáncer; Colorrectal; Metástasis; Coste-efectividad

Cost-effectiveness analysis of aflibercept in combination with FOLFIRI in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer

Abstract

Objectives: To estimate the incremental cost per life-year gained (LYG) of aflibercept in combination with FOLFIRI as second-line treatment in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients previously treated with oxaliplatin.

Methods: Based on clinical trial VELOUR results, a three-state Markov model (stable disease, progression and death) with 2-week cycle duration was designed. Transition to health state «progression» implied the interruption of second-line treatment and administration of a third-line treatment (post-second line chemotherapy). Cost estimation included disease management cost (pharmaceutical, adverse event management, administration costs, etc.). Both cost and outcomes were discounted (3% annually). Sensitivity analyses (SA) were performed to test model robustness.

Results: Administration of aflibercept + FOLFIRI as second-line treatment provided 1.78 LYG (21 life-months gained). With FOLFIRI 1.43 LYG (17 months) were obtained. The cost of the clinical management of aflibercept + FOLFIRI implied an additional investment of € 13,564 compared with FOLFIRI for a lifetime horizon, being total costs for aflibercept + FOLFIRI of € 38,346, compared to € 24,782 with FOLFIRI. In the cost-effectiveness analysis € 38,931/LYG was obtained with aflibercept in combination with FOLFIRI versus FOLFIRI.

Conclusion: Aflibercept in combination with FOLFIRI increased overall survival versus FOLFIRI, so it is an effective strategy in the treatment of patients with mCRC. Aflibercept in combination with FOLFIRI is an efficient strategy for second-line mCRC treatment from the National Health System perspective.

KEYWORDS

Aflibercept; Cancer; Colorectal; Metastasis; Cost-effectiveness

Farm Hosp. 2014;38(4):317-327

Farm Hosp. 2014;38(4):317-327

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mechave@porib.com (María Echave).

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más frecuentemente diagnosticado en el mundo, con una incidencia que aumenta con la edad¹. En 2008, se diagnosticaron más de 1,2 millones de nuevos casos y aproximadamente un cuarto de los pacientes presentaba enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico². La tasa de supervivencia a 5 años en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) no supera el 10%³.

El tratamiento estándar del CCRM no resecable, consiste en una 1ª línea de quimioterapia basada en un régimen de oxaliplatino o irinotecán en combinación con una fluoropirimidina. La actividad de estas combinaciones puede aumentar con la adición de un agente biológico. En España, las opciones más utilizadas en 1ª línea, son los regímenes basados en oxaliplatino⁴. Los pacientes que no puedan ser sometidos a la resección del tumor primario y las metástasis, progresarán a la 1ª línea, requiriendo una 2ª línea de tratamiento⁴. Según las guías SEOM, en aquellos pacientes que han recibido un régimen basado en oxaliplatino como 1ª línea, FOLFIRI (combinación de irinotecán, ácido folínico y 5-fluorouracilo) es el tratamiento de 2ª línea recomendado⁴.

El factor de crecimiento vascular endotelial (*Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF)) interviene en la formación de la neovascularización tumoral. El uso de agentes anti-VEGF-A, como bevacizumab, para el tratamiento de CCRM, aumenta la actividad antitumoral cuando se asocia a la quimioterapia convencional⁵.

Aflibercept (Zaltrap®, Sanofi, Regeneron) es una proteína de fusión que se une a VEGF-A, a VEGF-B y al factor de crecimiento placentario (PIGF). Aflibercept se une a VEGF-A con una afinidad 100 veces mayor que bevacizumab^{6,7}.

El estudio VELOUR⁸ demostró el beneficio de combinar aflibercept con FOLFIRI para el tratamiento del CCRM en pacientes que habían progresado tras quimioterapia previa basada en oxaliplatino. El objetivo de este trabajo fue estimar el coste incremental por año de vida ganado (AVG), de la utilización de aflibercept en combinación con FOLFIRI como tratamiento de 2ª línea en pacientes con CCRM previamente tratados con un régimen con oxaliplatino. Para determinar si, como resultado de este análisis, aflibercept + FOLFIRI se puede considerar una estrategia eficiente (coste-efectiva) frente a FOLFIRI, se utilizó como rango de disponibilidad a pagar de un AVG entre 30.000 € y 45.000 €⁹.

Material y métodos

Modelo

Se diseñó un modelo de Markov para simular la evolución de una cohorte de pacientes con CCRM en tratamiento con 2ª línea de quimioterapia.

Los modelos de Markov se caracterizan por requerir la definición de estados de salud entre los cuáles los pacientes pueden evolucionar. El modelo utilizado consideró 3 estados de salud: Enfermedad estable (2ª línea de tratamiento sin progresión de la enfermedad), progresión y muerte. El estado "enfermedad estable" se dividió en dos poblaciones de pacientes: pacientes en 2ª línea de tratamiento y pacientes que habían discontinuado la 2ª línea, sin progresión de la enfermedad, por acontecimientos adversos (AA), solicitud del paciente o decisión facultativa.

La duración de los ciclos de Markov se estableció en 2 semanas, es decir, cada paciente permanecía 2 semanas en cada estado de salud, coincidiendo con la frecuencia de administración de los ciclos de quimioterapia.

El modelo se iniciaba con la administración a toda la cohorte de pacientes de una 2ª línea de quimioterapia, que se mantenía mientras el paciente permaneciera en el estado de salud "enfermedad estable, en tratamiento".

La transición a "progresión" implicaba la interrupción del tratamiento activo pre-progresión y la administración de una línea subsiguiente.

La transición al estado "muerte" suponía la interrupción del tratamiento.

La figura 1 representa la estructura del modelo, con los estados de salud, las transiciones permitidas y las terapias recibidas en cada estado de salud.

Análisis económico

Los resultados proporcionados por el modelo se refieren a costes (€) totales y AVG de las alternativas evaluadas.

Los análisis coste-efectividad (ACE) pretenden estimar el coste por unidad de eficacia ganada, en este caso AVG adicional, que supone la administración de una estrategia frente a otra. El cálculo de coste/AVG adicional se realiza de manera incremental entre las estrategias evaluadas, mediante la diferencia de costes (Coste de aflibercept + FOLFIRI - Coste de FOLFIRI) dividido por la diferencia de eficacia (Eficacia de aflibercept + FOLFIRI - Eficacia de FOLFIRI).

Población

La población analizada en el modelo representa la población del ensayo clínico VELOUR⁸, pacientes con CCRM previamente tratados con un régimen basado en oxaliplatino.

Las características antropométricas para el cálculo de las dosis administradas, con un peso promedio de 70 kg y un área de superficie corporal media de 1,80 m², son representativas de pacientes oncológicos españoles¹⁰.

Horizonte temporal, perspectiva y tasa de descuento

El horizonte temporal considerado fue toda la vida de los pacientes, que correspondió aproximadamente a 15 años de modelización.

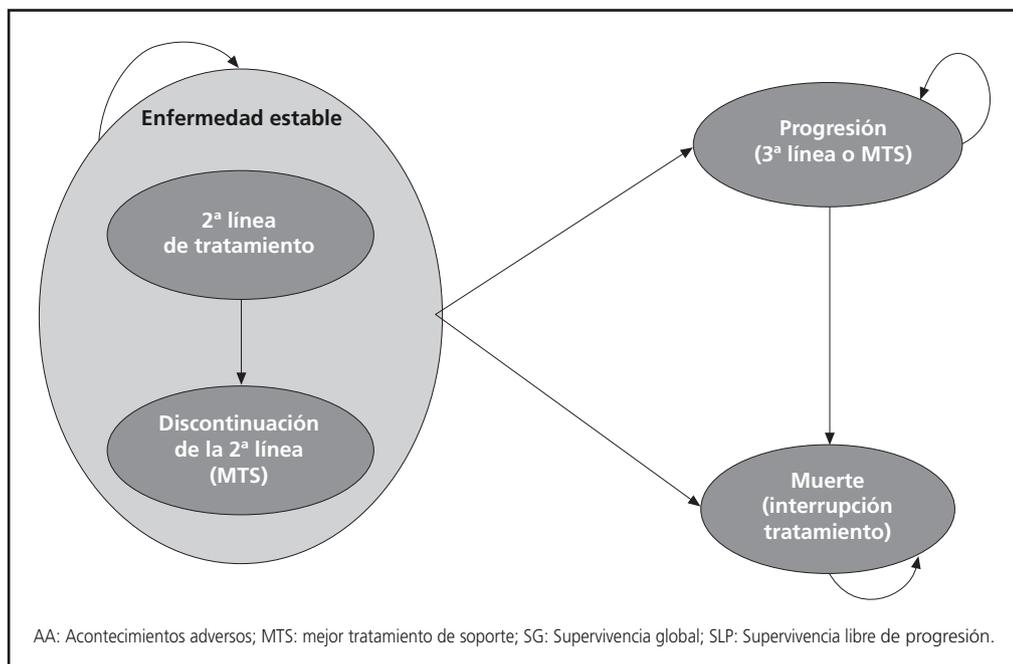


Figura 1. Representación esquemática del modelo.

La perspectiva considerada fue la del Sistema Nacional de Salud (SNS) español, considerándose sólo los costes directos sanitarios asociados al manejo de estos pacientes.

Siguiendo las recomendaciones de López-Bastida et al. sobre realización de evaluaciones económicas en España, se aplicó una tasa de descuento del 3% anual sobre costes y resultados en salud¹¹.

Datos clínicos

La información clínica empleada en el caso base procede del estudio VELOUR⁸.

Efectividad

La efectividad se estimó mediante la supervivencia de los pacientes, considerándose tanto supervivencia global (SG) como supervivencia libre de progresión (SLP).

Un elevado número de pacientes continuaron con vida tras finalizar el estudio, y sus datos de supervivencia no quedaron recogidos en la diferencia de mediana de SG (1,4 meses) reportada en el ensayo VELOUR⁸. Asimismo, las recientes guías de evaluación económica del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)¹² recomiendan la utilización de la media en lugar de la mediana en las evaluaciones económicas. Con el objetivo de realizar la mejor aproximación del beneficio clínico de aflibercept, se realizó un análisis post-hoc para extrapolar la SG más allá del horizonte temporal del ensayo clínico y obtener la media de SG. Se analizaron diferentes distribuciones (exponencial, Weibull, lognormal y loglogistic), el criterio de información de Akaike (AIC), el criterio de información de Bayesiano (BIC) y métodos gráficos para evaluar la bondad del ajuste. Como resultado de este

análisis, la distribución que mejor se ajustó para ambas ramas de tratamiento fue la loglogistic, obteniéndose una diferencia de 4,7 meses en la SG media entre las dos ramas de tratamiento. En esta proyección se consideró una ecuación diferenciada para cada brazo por separado y se estableció un límite para el horizonte temporal de 15 años¹³. Las guías del NICE recomiendan restringir el horizonte temporal cuando se consideran proyecciones de las curvas de SG con distribuciones loglogistic debido a la forma de la cola de su distribución¹³. Asimismo, siguiendo con la metodología utilizada en las evaluaciones económicas¹¹, cabe mencionar que para la estimación del ratio coste-efectividad incremental (RCEI) tanto los resultados económicos como los resultados clínicos fueron descontados mediante una tasa de descuento anual del 3%, por lo que la SG media obtenida en el ACE fue de 4,2 meses.

Acontecimientos adversos

En base a la información recogida en el ensayo VELOUR⁸, el modelo consideraba la posible aparición de AA asociados a la administración de la quimioterapia. La tabla 1 detalla los AA considerados con su frecuencia de aparición por terapia evaluada (grados 3/4).

Recursos sanitarios considerados en el modelo

Consumo farmacológico

El consumo farmacológico de la quimioterapia se estableció a partir del número de miligramos necesarios para alcanzar las posologías administradas en el estudio VELOUR⁸. Las dosis de FOLFIRI para ambos grupos fue-

Tabla 1. Acontecimientos adversos: tasa de aparición en función de la quimioterapia recibida y coste/ciclo del manejo (grados 3/4)

Acontecimiento adverso	Distribución de AA en pacientes tratados con		Coste de manejo de AA por paciente grados 3/4 (€, 2013)
	Aflibercept + FOLFIRI	FOLFIRI	
Neutropenia	25,2%	43,2%	99,87 €
Hipertensión	16,5%	2,1%	10,35 €
Diarrea	15,6%	10,6%	247,65 €
Estomatitis	9,4%	6,1%	1.517,50 €
Astenia	3,4%	4%	107,85 €
Hemorragia	2,2%	2,1%	4.187,59 €
Náuseas	1,1%	4,2%	28,46 €
Neuropatía periférica	0,7%	0,6%	0,52 €
Neutropenia febril	3%	2,1%	4.740,07 €
Otros	22,9%	25,0%	–
Total	100%	100%	–

ron: 180 mg/m² de irinotecán, 400 mg/m² de ácido folínico y 400 mg/m² en bolus seguido de 2.400 mg/m² de 5-fluorouracilo, todo administrado por vía intravenosa (iv) cada 2 semanas, y 3,87 mg/kg iv de aflibercept cada 2 semanas en combinación con FOLFIRI (aunque la ficha técnica establece 4 mg/kg, la cantidad administrada en el ensayo clínico fue de 3,87, debido a las reducciones de dosis observadas).

Para determinar la duración de tratamiento se consideró la media de ciclos del ensayo VELOUR¹⁴. De esta forma, el número medio de ciclos administrados en 2ª línea fue de 10 ciclos en los pacientes que recibieron FOLFIRI solo y 9,2 ciclos de aflibercept y 10,1 de FOLFIRI para los pacientes que recibían la combinación¹⁴. El coste del tratamiento farmacológico por ciclo con los dos tratamientos se muestra en la tabla 2.

Premedicación

Adicionalmente, el modelo consideraba la administración de premedicación antes de la quimioterapia para prevenir o minimizar la aparición de posibles AA.

Se asumió que todos los pacientes recibían el primer día de cada ciclo: ondansetrón 24 mg/iv, dexametasona 8 mg/iv y atropina 0,25 mg/iv. Adicionalmente, se estimó que un 20% de los pacientes puede sufrir vómitos refractarios requiriendo dosis continuadas de ondansetrón oral 8 mg/iv durante 3-5 días.

Tratamientos post-2ª línea de quimioterapia

La evolución de los pacientes al estado de salud "progresión" implicaba la interrupción de la terapia en 2ª línea (aflibercept con FOLFIRI o FOLFIRI) y la administración de una 3ª línea (post-2ª línea de quimioterapia) o Mejor Tratamiento de Soporte (MTS).

La posología y distribución de los tratamientos post-2ª línea (Tabla 3) fueron proporcionadas por un panel de

expertos en oncología y farmacia hospitalaria reflejando la práctica clínica habitual en España.

En el caso base el panel de expertos consideró que, tras progresar, el 72% de los pacientes recibiría una post-2ª línea de quimioterapia, mientras que el 28% restante recibiría únicamente MTS. Asimismo se consideró que el 100% de los pacientes que discontinuaban la 2ª línea permaneciendo en enfermedad estable recibiría MTS. El manejo clínico considerado como MTS fue estimado por el panel de expertos (Tabla 4).

El coste de los tratamientos farmacológicos completos por ciclo se recoge en la tabla 2.

Administración

Como reflejo de la práctica clínica en España, para la administración de la quimioterapia se consideró que el paciente realizaba una visita al hospital de día de oncología para cada sesión.

Tabla 2. Costes de tratamiento farmacológico por ciclo

	Coste (€)
<i>Combinación pre-progresión</i>	
FOLFIRI + Aflibercept	1.058,58
FOLFIRI	146,86
<i>Combinación post-progresión</i>	
FOLFOX	280,7
Irinotecán + cetuximab	1.670,7
Irinotecán + panitumumab	1.546,1
Bevacizumab + FOLFOX	1.310,9
Mitomicina + UTEFOS	26,2
Cetuximab monoterapia	1.600,9
Panitumumab monoterapia	1.476,3
Capecitabina oral	267,3

Tabla 3. Posologías y distribución de tratamientos post-2ª línea

Tratamiento quimioterapia post-2ª línea	Posología	% pacientes	N.º de ciclos
Cetuximab + irinotecán	Irinotecán: 180 mg/m ² iv, día 1. Cetuximab: 500 mg/m ² , día 1. Cada 2 semanas	18,0	7,2
Panitumumab + irinotecán	Panitumumab: 6 mg/kg, día 1. Irinotecán: 180 mg/m ² iv, día 1. Cada 2 semanas	10,8	7
Capecitabina	Capecitabina: 2.000 mg/m ² , días 1-14 con periodos de descanso de 7 días	10,8	5
FOLFOX	5-FU: 400 mg/m ² iv bolus + 1.200 mg/m ² infusión continua durante 2 días (total 2.400 mg/m ²) Leucovorina: 400 mg/m ² iv, días 1 y 2. Oxaliplatino: 85-100 mg/m ² iv, día 1. Cada 2 semanas	7,2	8
FOLFOX + bevacizumab	5-FU: 400 mg/m ² iv bolus + 1.200 mg/m ² infusión continua durante 2 días (total 2.400 mg/m ²) Leucovorina: 400 mg/m ² iv, días 1 y 2. Oxaliplatino: 85-100 mg/m ² iv, día 1. Bevacizumab: 5 mg/kg, día 1. Cada 2 semanas	7,2	8
Mitomicina + UTEFOS	Mitomicina C: 10 mg/m ² día 1. Utefos: 800 mg día 1. Cada 3 semanas	7,2	2,4
Panitumumab monoterapia	Panitumumab: 6 mg/kg, día 1. Cada 2 semanas	7,2	5
Cetuximab	Cetuximab: 500 mg/m ² , día 1. Cada 2 semanas	3,6	8

*Total 72%, 28% adicional recibe mejor tratamiento de soporte (MTS).

Tabla 4. Posologías y distribución del mejor tratamiento de soporte (MTS)

Tratamiento farmacológico	% Pacientes	Posología
<i>Analgésicos</i>	Morfina de liberación retardada	10%
	Metamizol en ampollas	60%
	Parche de fentanilo	50%
	Fentanilo comprimidos para chupar	10%
	Tramadol	20%
	Midazolam	90%
<i>Anticaquéticos</i>	Megestrol	40%
<i>Antieméticos</i>	Ondansetrón oral	30%
<i>Corticoides</i>	Dexametasona oral	45%
	Prednisona oral	45%

Tabla 5. Consumo de recursos (visitas médicas, pruebas de laboratorio y procedimientos) por cada periodo de 1 mes

	Enfermedad estable (tratamiento en 2.ª línea)		Enfermedad estable (MTS)		Progresión de la enfermedad (3.ª línea)		Progresión de la enfermedad (MTS)	
	N.º mensual	% pacientes	N.º mensual	% pacientes	N.º mensual	% pacientes	N.º mensual	% pacientes
<i>Visitas, consultas</i>								
Oncólogo	2	100	0,75	100	1,3	100	–	–
Urgencias	1	5	–	–	1	25	1	25
Dolor-paliativos	–	–	–	–	1	50	1	20
<i>Ingresos hospitalarios</i>								
Oncología	–	–	–	–	2,5 días	15	2,5 días	15
Cirugía	7 días	5 días	–	–	–	–	–	–
Cuidados paliativos	–	–	–	–	5 días	65	5 días	65
<i>Procedimientos diagnósticos</i>								
TAC abdominal	0,4	100	1	50	1	50	1	50
Hemograma	2	100	1	75	1,3	100	–	–
Bioquímica	2	100	1	75	1,3	100	–	–
Antígeno carcinoembrionario (CEA)	–	–	–	–	1	100	1	100
Hemicolectomía	0,083 (1 anual)	5	–	–	–	–	–	–

Ingresos hospitalarios

En el modelo se asumió que el 5% de los pacientes podía ser intervenido de una hemicolectomía, requiriendo ingreso hospitalario en cirugía general de 7 días.

En pacientes en post-2ª línea de quimioterapia, el panel de expertos estimó que se producían 2,5 ingresos en oncología y 5 en cuidados paliativos en cada periodo de 4 meses, con una duración media de 10 y 20 días por ingreso, respectivamente

Visitas médicas y pruebas de laboratorio y procedimientos

La Tabla 5 detalla el número mensual de visitas médicas, pruebas de laboratorio y procedimientos estimado por el panel de expertos en los pacientes tratados tanto con una 2ª línea como con una post-2ª línea de quimioterapia. Los costes unitarios asociados a estos conceptos se reflejan en la Tabla 6.

Costes

El coste de manejo de cada AA evaluado fue estimado a partir de información desagregada de consumo de recursos proporcionada por el panel de expertos. La Tabla 1 incluye el coste total estimado.

Los costes farmacológicos se calcularon teniendo en cuenta el coste para el SNS, aplicando cuando correspondía la deducción establecida por el Real Decreto 8/2010¹⁵ sobre el precio del fármaco para el sistema público de salud obtenidos en Octubre de 2013¹⁶. Los costes unitarios

Tabla 6. Costes unitarios (€, 2013)

Recurso	Coste (€)
<i>Hospital de día¹⁷</i>	
Hospital de día oncología	221,91
<i>Visitas médicas¹⁷</i>	
Oncólogo	95,51
Unidad de cuidados paliativos	65,48
Urgencias	133,01
<i>Ingresos hospitalarios¹⁷</i>	
Unidad de cirugía	848,32
Unidad de cuidados paliativos	274,64
Unidad de oncología	509,71
<i>Pruebas y procedimientos¹⁷</i>	
Antígeno carcinoembrionario (CEA)	15,66
Bioquímica	18,71
Hemicolectomía	2.755,03
Hemograma	4,36
TAC abdominal	98,96

de los recursos sanitarios no farmacológicos se obtuvieron de bases de datos de costes sanitarios¹⁷.

Todos los costes incluidos en el análisis se expresan en euros (€) del año 2013.

Análisis de sensibilidad

Para comprobar la robustez del modelo se realizaron análisis de sensibilidad (AS) determinísticos y probabilísticos. Los AS implican la modificación de los valores de los

parámetros usados en el caso base para determinar cuáles pueden tener influencia en el sentido de los resultados.

En los AS determinísticos se modificaron de forma univariante los valores de los siguientes parámetros:

- Horizonte temporal: 5 y 10 años.
- Tasa de descuento: Se utilizaron valores del 0% y 5%.
- Función para cálculo de SG: Se exploró la influencia de emplear una función Best fit log-logistic y una función Weibull.
- Número de ciclos de 2ª línea: Se aplicaron las medianas de ciclos de SLP, 7 y 9 ciclos para aflibercept y FOLFIRI y 8 para FOLFIRI y un escenario en el que en ambas ramas de tratamiento se administraban 10 ciclos.
- Distribución de los tratamientos post-2ª línea: Se analizó el impacto según el tratamiento administrado tras la progresión del paciente, considerando que el 100% de los pacientes recibiría una post-2ª línea de quimioterapia.
- Coste farmacológico de aflibercept por miligramo: se evaluó un coste un 10% por superior e inferior al caso base.
- Coste del tratamiento post-2ª línea: se evaluó un coste un 10% superior e inferior al caso base.

El AS probabilístico (ASP) se efectuó mediante 5.000 iteraciones de una simulación de Montecarlo. Las funciones aplicadas fueron distribución beta para tasas de AA, distribución normal para el peso y superficie corporal y gamma para los costes. En la distribución de los tratamientos tras discontinuación en enfermedad estable se aplicó una distribución Dirichlet para mantener la premisa de disponibilidad de tan solo un tratamiento subsecuente tras la

discontinuación. La distribución asociada al análisis de los tratamientos post-progresión se realizó mediante una función beta. Los resultados del ASP se muestran gráficamente en un plano coste-efectividad^{18,19}.

Resultados

La administración de aflibercept en combinación con FOLFIRI como 2ª línea de quimioterapia en pacientes con CCRm tras el fracaso con una 1ª línea que contuviera oxaliplatino aporta 1,78 AVG descontados. Con FOLFIRI se consiguen 1,43 AVG (Tabla 7).

El coste del manejo clínico de aflibercept en combinación con FOLFIRI supone una inversión adicional de 13.564 € frente a FOLFIRI a lo largo de toda la vida del paciente, siendo el coste total de 38.346 € para aflibercept + FOLFIRI y 24.782 € para FOLFIRI.

En el ACE se obtiene un RCEI de 38.931 € por AVG adicional obtenido con aflibercept en combinación con FOLFIRI frente a FOLFIRI.

En los AS determinísticos realizados los parámetros con mayor influencia en los resultados fueron el horizonte temporal, la distribución que ajusta los datos de la SG y el número de ciclos administrados en 2ª línea (Tabla 8, Figura 2).

Los resultados del resto de análisis realizados sobre las variables descritas supusieron modificaciones en márgenes inferiores a $\pm 7\%$ sobre el resultado del caso base.

En la figura 3 se representan gráficamente los resultados del ASP mediante el plano coste efectividad.

Discusión

Los resultados del presente análisis, concluyen que la administración de aflibercept en combinación con FOLFIRI

Tabla 7. Resultados del caso base del modelo coste-efectividad incremental

	Aflibercept + FOLFIRI	FOLFIRI	Diferencia
Años de vida ganados (AVG) descontados	1,78	1,43	0,348 (4,2 meses)
Años de vida ganados (AVG) no descontados	1,91	1,51	0,40 (4,8 meses)
Costes totales (€, 2013) descontados	38.346 €	24.782 €	13.564 €
Costes totales (€, 2013) no descontados	40.662 €	26.118 €	14.545 €
<i>Enfermedad estable</i>			
Costes farmacológicos	10.138 €	1.652 €	8.486€
Manejo de la enfermedad	4.545€	4.231€	314€
Coste AA	653€	257€	396€
<i>Progresión</i>			
Costes farmacológicos	2.854€	2.661€	193€
Manejo de la enfermedad	22.472€	17.317€	5.156€
RCEI; €/AVG de aflibercept + FOLFIRI vs. FOLFIRI			38.931 €/AVG

AA: Acontecimientos adversos; AVG: Años de vida ganados; RCEI: Ratio coste efectividad incremental.

Tabla 8. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico

Parámetro	Valor en CB	Valor AS	Coste incremental (€)	AVG incrementales	RCEI (€/AVG)
Caso base (CB)			13.564	0,3484	38.931
Horizonte temporal	Toda la esperanza de vida de los pacientes*	5	11.475	0,2342	49.003
		10	12.938	0,3140	41.210
Tasa de descuento	3%	0%	14.545	0,4008	36.287
		5%	13.026	0,3199	40.718
Función para cálculo de SG	Loglogistic	BestFit- Loglogistic**	17.052	0,5429	31.409
		Weibull	11.363	0,2247	50.569
Nº ciclos de quimioterapia	9,2/10,1 Afibercept + FOLFIRI; 10 FOLFIRI (medias duración de tratamiento)	7/9 Afibercept / FOLFIRI; 8 FOLFIRI (medianas SLP)	11.924	0,3484	34.223
		10 ciclos ambas ramas	14.243	0,3484	40.878
Tipo de tratamiento post-2ª línea de quimioterapia	MTS: 28% Post-2ª línea de quimioterapia: 72%	MTS: 0% Post-2ª línea de quimioterapia: 100%	13.509	0,3484	38.773
Coste aflibercept	3,34 €/mg	+10%	14.391	0,3484	41.303
		-10%	12.737	0,3484	36.558
Coste del tratamiento post-progresión		+10%	13.993	0,3484	40.162
		-10%	13.135	0,3484	37.700

AS: Análisis de sensibilidad; AVG: Año de vida ganado; CB: Caso base; MTS: Mejor tratamiento de soporte; NA: No aplicable; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental; SG: Supervivencia global; SLP: Supervivencia libre de progresión.

*En la práctica es el momento en el que un 0,5% de los pacientes se mantienen en el modelo (alrededor de los 15 años).

**2 segment piecewise fit.

como 2ª línea de tratamiento en pacientes con CCRm, que progresaron tras una 1ª línea de tratamiento con un régimen basado en oxaliplatino, es una estrategia más efectiva que la administración de FOLFIRI, aportando 1,78 AVG frente a 1,43 AVG. Estos resultados, que equivalen a un incremento en SG de 4,2 meses, corresponden a la utilización en el modelo de la curva de supervivencia con mejor ajuste estadístico a partir de los datos de SG del ensayo clínico¹³. Esta extrapolación se ha realizado de acuerdo con las recomendaciones del NICE sobre análisis de supervivencia para evaluaciones económicas¹². En términos de costes, la terapia de aflibercept con FOLFIRI conlleva una inversión adicional de 13.564 €. En el presente modelo, la administración de aflibercept con FOLFIRI supone, por tanto, un coste de 38.931 € por AVG frente a la administración de FOLFIRI.

La teoría económica sugiere que, en la relación coste-efectividad, el valor umbral de disponibilidad a pagar debería reflejar el coste de oportunidad, aunque no es lo que realmente sucede en la práctica²⁰. Asimismo, el NICE en el Reino Unido, admite que en la evaluación de fármacos dirigidos a un número reducido de pacientes en fase terminal, con una esperanza de vida inferior a los 24 meses y que hayan demostrado aportar beneficios en términos de supervivencia, los umbrales fijados deberían flexibilizarse²¹.

La creación de la *Cancer Drugs Fund* (Fundación de Fármacos para el Cáncer) en Inglaterra, pretendía facilitar el

acceso de los pacientes a fármacos pendientes de evaluación por el NICE o que tras su evaluación hubieran sido rechazados en base a criterios de coste-efectividad²².

Estrategias similares que apliquen criterios más flexibles para el reembolso de algunas innovaciones terapéuticas, principalmente de medicaciones oncológicas, han sido también propuestas en otros entornos como Nueva Zelanda²³.

Aunque la mayoría de las publicaciones utilizan como referencia un valor entre 30.000 y 45.000 €/AVG⁹, en España no existe consenso público oficial sobre la disponibilidad a pagar por cada AVG, y sería recomendable utilizar argumentos similares a los anteriormente expuestos a la hora de decidir la inclusión de nuevos fármacos, particularmente de medicamentos oncológicos, en el sistema público.

Como limitaciones y posibles sesgos del ACE, cabría comentar el carácter teórico inherente a cualquier modelización, que en ocasiones no refleja la práctica clínica.

La validez de los modelos económicos está condicionada por la calidad de los datos en los que se basa. En nuestro caso, la fuente principal de información fue el estudio pivotal VELOUR⁸, a través del que se obtuvo la indicación analizada en el modelo. La utilización en evaluaciones económicas de datos procedentes de ensayos clínicos, enmascarados y aleatorizados es discutible, debido a que la rigidez de los criterios de inclusión hace que no sean representativos de la práctica clínica habitual,

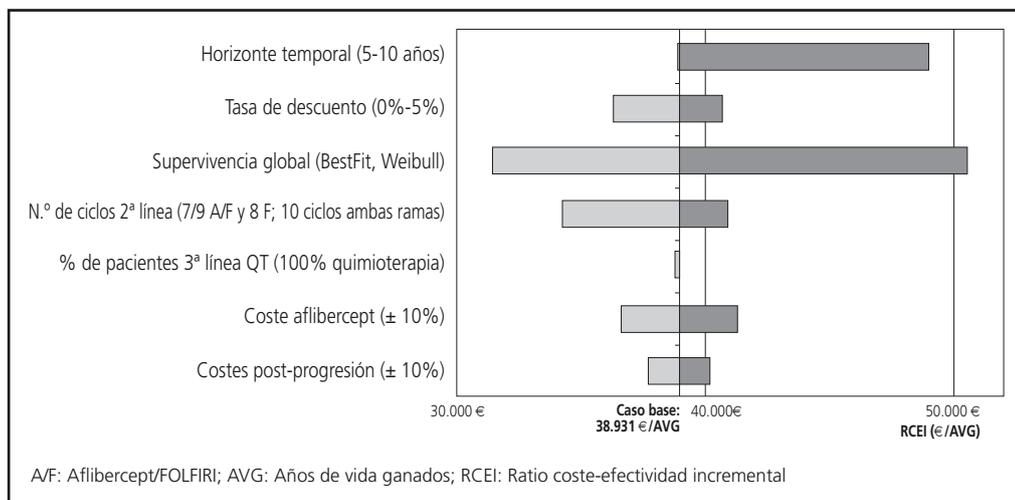


Figura 2. Análisis de sensibilidad univariante - TORNADO.

principalmente cuando se emplean datos de estudios multinacionales en evaluaciones económicas a nivel local²⁴. Sería ideal que en el proceso de inclusión de nuevas terapias, los decisores pudieran disponer de resultados obtenidos con datos prospectivos de los tratamientos a lo largo del tiempo. Sin embargo la imposibilidad de contar con esta información, hace que el empleo de datos procedentes de ensayos clínicos sea necesario a pesar de sus limitaciones²⁵.

Otra limitación es el diseño basado en función de una cohorte poblacional que imposibilita tener en cuenta las características individuales de los pacientes, y las posibles variaciones entre sujetos.

A pesar de las limitaciones comentadas, las premisas adoptadas son razonables y conservadoras y los AS confirman la robustez del modelo y de los resultados obtenidos.

El horizonte temporal, la distribución para ajustar la SG y el número de ciclos administrados en 2ª línea, parecen ser los parámetros asociados a mayor variación. En el caso base, se optó por el horizonte temporal de

toda la vida del paciente para poder incluir todos los costes y efectos relevantes del tratamiento, pero dado que la perspectiva a largo plazo requiere extrapolación de los datos de supervivencia, el horizonte temporal fue uno de los parámetros modificados en el AS. Los resultados muestran que a partir de los 5 años sólo se obtienen mejoras marginales del RCEI. Respecto a la distribución utilizada en el modelo, aunque la que mejor se ajusta es la log-logistic, se analizaron otras distribuciones y el AS muestra que los resultados del RCEI se encuentran en un rango de 31.409 €/AVG y 50.569 €/AVG con las distribuciones best-fit log-logistic (sin límite temporal) y la distribución Weibull (15 años), respectivamente.

Otros estudios han estimado la eficiencia de tratamientos para el CCRm en España. La eficiencia de cetuximab con irinotecán en pacientes con CCRm refractarios al tratamiento previo con irinotecán se estimó en 49.118 €/AVG²⁶. Por otro lado, la combinación de bevacizumab con FOLFIRI en 1ª línea se asoció con un RCEI de 149.126

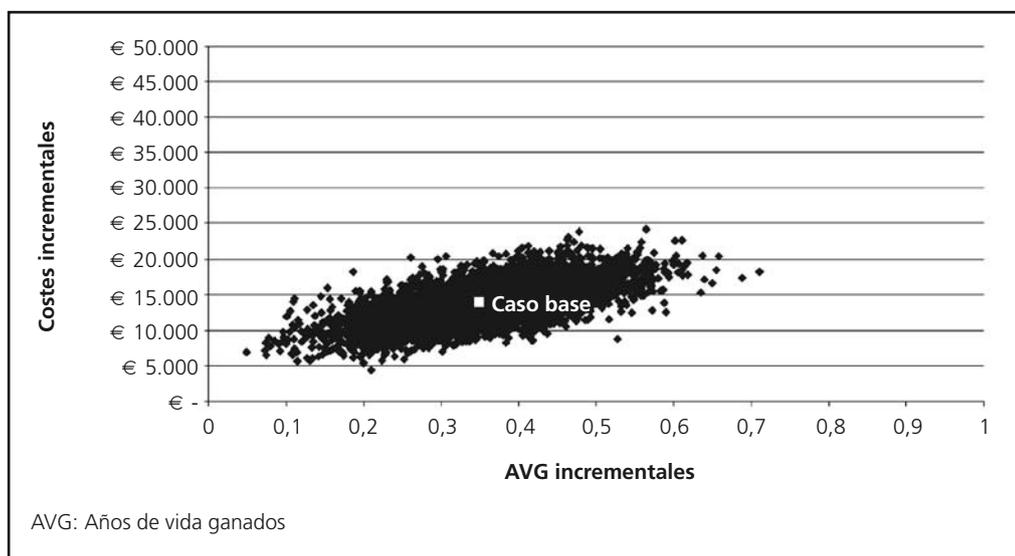


Figura 3. Plano coste-efectividad.

€/AVG²⁷. Ambos RCEI son superiores al obtenido en el presente modelo, para aflibercept con FOLFIRI.

Las evaluaciones económicas de intervenciones oncológicas son cada vez más frecuentes en la literatura médica, debido probablemente al elevado coste que se suele asociar al tratamiento del cáncer^{28,29}. Sin embargo, el debate no sólo se centra en los costes económicos, sino en las relativas mejoras a nivel de efectividad, ya que los fármacos orientados a población con enfermedades metastásicas aportan ganancias en supervivencia o calidad de vida, marginalmente superiores a otras alternativas existentes en el mercado³⁰.

Conclusiones

Aflibercept en combinación con FOLFIRI incrementa la supervivencia global frente a FOLFIRI. Teniendo en cuenta un umbral aceptable en España de disponibilidad a pagar para un AVG adicional por debajo de 45.000€⁹, aflibercept en combinación con FOLFIRI, además de una estrategia efectiva, se puede considerar una estrategia eficiente en el tratamiento de pacientes con CCRm, siendo el RCEI de aflibercept con FOLFIRI frente a FOLFIRI de 38.931€ por AVG. Resultados de evaluaciones económicas como los del presente estudio deberían ayudar en la toma de decisiones en la práctica clínica, dado que la incorporación de aflibercept al tratamiento del CCRm supone la adopción de una tecnología innovadora que aumenta la supervivencia a un coste razonable para el SNS.

Fuente de financiación

Este estudio ha sido financiado por Sanofi. Empleados de Sanofi han estado involucrados en el diseño del estudio, la edición, revisión del manuscrito y en la decisión de su publicación.

Conflicto de intereses

Este estudio ha sido realizado por Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia, una empresa consultora independiente que ha recibido financiación de Sanofi. Los miembros del panel de expertos recibieron financiación de Sanofi y han actuado como consultores para otras empresas farmacéuticas.

Bibliografía

- Howlader N, Noone AM, Krapcho M et al. Cancer Statistics Review, 1975-2008. SEER National Cancer Institute, Bethesda, MD.
- Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010; 46 (4): 765-81.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008; 58 (2): 71-96.
- Casado-Saenz E, Feliu J, Gomez-España MA, Sanchez-Gastaldo A, Garcia-Carbonero R. SEOM Clinical guidelines for the treatment of advanced colorectal cancer 2013. *Clin Transl Oncol*. 2013; 15 (12): 996-1003.
- Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A; ESMO Guidelines Working Group. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol*. 2010; 21 (Suppl 5): v93-7.
- EMA 2012. Summary of opinion (initial authorisation). Zaltrap (aflibercept). Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002532/WC500134834.pdf. (acceso 25 de noviembre 2013).
- FDA 2012. FDA approves Zaltrap for metastatic colorectal cancer. Disponible en URL: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm314372.htm> (acceso 25 de noviembre de 2013).
- Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, Ruff P, van Hazel GA, Moiseyenko V, Ferry D, McKeendrick J, Polikoff J, Tellier A, Castan R, Allegra C. Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen. *J Clin Oncol*. 2012; 30 (28): 3499-506.
- De Cock E, Miravittles M, González-Juanatey JR, Azanza-Perea JR. Valor umbral del coste por año de vida ganado para recomendar la adopción de tecnologías sanitarias en España: evidencias procedentes de una revisión de la literatura. *Pharmacoeconomics Spanish Research Articles*. 2007; 4 (3): 97-107.
- Vieitez JM, Oyagüez I, Casado MA. Análisis de costes del tratamiento del cáncer colorrectal metastásico con bevacizumab y cetuximab. *Rev Esp Econ Salud*. 2011; 10 (1): 3-10.
- López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, Puig-Junoy J. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit*. 2010; 24: 154-70.
- Decision Support Unit (DSU) at School of Health and Related Research, University of Sheffield, UK. NICE DSU Technical support document 14: survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials – extrapolation with patient-level data. March 2013. Disponible en URL: <http://www.nicedsu.org.uk/NICE%20DSU%20TSD%20Survival%20analysis.updated%20March%202013.pdf> (acceso 25 de noviembre de 2013).
- Joulain F, Proskorovsky I, Allegra C, Tabernero J, Hoyle M, Iqbal SU, Van Cutsem E. Mean overall survival gain with aflibercept plus FOLFIRI vs placebo plus FOLFIRI in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2013; 109 (7): 1735-43.
- United BioSource Corporation (UBC) Internal Sanofi Report. Cost-effectiveness Analysis of Aflibercept in Combination with FOLFIRI in the Second-line Treatment of mCRC. Project Number I M-11645-002(based on VELOUR trial data).
- 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 25 de noviembre de 2013).
- Consejo General de Colegios de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Consejo Plus 2010. Madrid: Consejo General de Colegios de Farmacéuticos. Disponible en URL: <https://botplusweb.portalfarma.com/> (acceso 25 de noviembre de 2013).
- Oblikue Consulting. Base de datos sanitarios eSalud. Disponible en URL: <http://www.oblikue.com/bddcostes/> (acceso 25 de noviembre de 2013).
- Meckley LM, Greenberg D, Cohen JT, Neumann PJ. The adoption of cost-effectiveness acceptability curves in cost-utility analyses. *Med Decis Making*. 2010; 30 (3): 314-9.
- Briggs AH, Gray AM. Handling uncertainty when performing economic evaluation of healthcare interventions. *Health Technol Assess*. 1999; 3 (2): 1-134.
- Winkelmayer WC, Weinstein MC, Mittelman MA, Glynn RJ, Pliskin JS. Health economic evaluations: the special case of end-stage renal disease treatment. *Med Decis Making*. 2002; 22: 417-30.

21. National Institute for Health and Clinical Excellence. Appraising life extending, end of life treatments. Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk/media/D45/1E/GuideToMethodsTechnologyAppraisal2013.pdf> (acceso enero de 2014).
22. Department of Health. The Cancer Drugs Fund. Guidance to support operation of the Cancer Drugs Fund in 2011-12. Disponible en URL: http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/documents/digitalasset/dh_125449.pdf (acceso 25 de noviembre de 2013).
23. Pharmaceutical Management Agency. PHARMAC's Decision Criteria Review. Disponible en URL: http://www.pharmac.health.nz/ckeditor_assets/attachments/399/consultation-2013-05-17-decision-criteria-review.pdf (acceso 16 de diciembre de 2013).
24. Willke RJ, Glick HA, Polsky D, Schulman K. Estimating country-specific cost-effectiveness from multinational clinical trials. *Health Econ.* 1998; 7: 481-93.
25. Goeree R, Burke N, O'Reilly D, Manca A, Blackhouse G, Tarride JE. Transferability of economic evaluations: approaches and factors to consider when using results from one geographic area for another. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23 (4): 671-82.
26. Carnero GR. Impacto del tratamiento del cáncer colorrectal metastásico con erbitux (cetuximab). *Rev Esp Econ Salud.* 2005; 4 (3): 179-82.
27. Casado MA, Benavides M, Cajaraville G, Carreras MJ, Taberero JM. Análisis coste-efectividad y de impacto presupuestario del tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico en España. *Rev Esp Econ Salud.* 2007; 6 (2): 106-18.
28. Bach PB. Costs of cancer care: a view from the centers for Medicare and Medicaid services. *J Clin Oncol.* 2007; 25 (2): 187-90.
29. Meropol NJ, Schulman KA. Cost of cancer care: issues and implications. *J Clin Oncol.* 2007; 25 (2): 180-6.
30. Fojo T, Grady C. How much is life worth: cetuximab, non-small cell lung cancer, and the \$440 billion question. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101 (15): 1044-8.



ORIGINALES

Medication non-adherence as a cause of hospital admissions

M. Álvarez Payero, N. Martínez López de Castro, M. Ucha Samartín, A. Martín Vila, C. Vázquez López y G. Piñeiro Corrales

Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Xerencia de Xestión Integrada de Vigo.

Abstract

Objectives: 1. To determine the profile of patients who are admitted to hospital as a result of non-adherence. 2. To obtain an estimate of the economic impact for the hospital.

Methods: Observational and retrospective study that included patients who were admitted to hospital with a secondary diagnosis of «Personal history of non-compliance with chronic medication» according to International Classification of Diseases, during 2012. Data collected: demographics; socioeconomic and clinical data; data related to the treatment; readmissions; hospital days; degree of adherence: $\leq 75\%$ or severe non-adherence and $> 75\%$ or moderate non-adherence; type of non-adherence: non-persistence and non-compliance; hospitalization costs. Statistical analysis was performed. Results: Eighty-seven patients were admitted. These patients caused 104 episodes (16.3% were readmissions). 71.2% were men, and 51.5 (SD 17.8) years old. All patients had a chronic disease, adherence $\leq 75\%$ (76%) and non-persistence (63.5%). Polypharmacy (47.1%) was not associated with non-adherence. Total stay was 1,527 days (mean stay was 14.7 (SD 14.0) days/episode): psychiatry 827 days (54.2%); cardiology 174 days (11.4%); critical unit 48 days (3.1%). Patients with a degree of adherence $\leq 75\%$ had a mean stay/episode higher than those with a degree of adherence $> 75\%$, without significant differences ($p > 0.05$, t-Student). Overall cost of hospitalization was € 594,230.8, with a mean cost/episode: € 5,713.6 (SD 5,039.5). Mean cost/episode for adherence $\leq 75\%$ was higher than $> 75\%$, € 6,275.8 (SD 5,526.2) vs € 3,895.6 (SD 2,371.3), ($p < 0.05$, t-Student).

Conclusions: The profile of this patient is fundamentally, a male psychiatric or chronic cardiac patient with a degree of adherence $\leq 75\%$ due to abandoning domiciliary treatment. Admissions due to medication non-adherence are associated with an important depletion of economic resources in the hospital.

KEYWORDS

Adherence; Hospitalization; Persistence; Costs; Domiciliary medication

Farm Hosp. 2014;38(4):328-333

Falta de adherencia al tratamiento como causa de hospitalización

Resumen

Objetivo: 1. Determinar el perfil del paciente hospitalizado por falta de adherencia. 2. Estimar el impacto económico generado al hospital.

Método: Estudio retrospectivo observacional, en pacientes hospitalizados con diagnóstico secundario de «historia personal de no cumplimiento del tratamiento crónico» según la Clasificación Internacional de Enfermedades, durante 2012. Variables recogidas: demográficas; datos socio-económicos y clínicos; datos relacionados con el tratamiento; reingresos; estancia (días); grado de adherencia: $\leq 75\%$ o no adherencia severa y $> 75\%$ o no adherencia moderada; tipo no adherencia: no persistencia e incumplimiento; costes de hospitalización. Se realizó análisis estadístico.

Resultados: Ingresaron 87 pacientes generando 104 episodios (16,3% reingresos). El 71,2% fueron hombres con una edad media de 51,5 (DE 17,8) años. Todos los pacientes tenían una patología crónica, el 76% una adherencia $\leq 75\%$ y el 63,5% falta de persistencia. La polifarmacia (47,1%) fue independiente del grado de adherencia. La estancia total fue 1.527 días (estancia media de 14,7 (DE 14,0) días/episodio): psiquiatría 827 días (54,2%); cardiología 174 días (11,4%); unidad de críticos 48 días (3,1%). Los pacientes con un grado de adherencia $\leq 75\%$ tuvieron una estancia media mayor que los pacientes con un grado de adherencia $> 75\%$, aunque no alcanzó significación estadística ($p > 0,05$, t-Student). El coste total fue de 594.230,8 € con un coste medio de 5.713,6 (DE 5.039,5) €/episodio. El coste medio de hospitalización en pacientes con adherencia $\leq 75\%$ fue mayor que en el caso de adherencia $> 75\%$, 6.275,8 (DE 5.526,2) € vs 3.895,6 (DE 2.371,3) €, ($p < 0,05$, t-Student).

Conclusiones: El perfil de este tipo de paciente es fundamentalmente, varón psiquiátrico o cardiológico crónico, con adherencia $\leq 75\%$ por abandono del tratamiento. Las hospitalizaciones por falta de adherencia al tratamiento generan un importante consumo de recursos económicos en el hospital.

PALABRAS CLAVE

Adherencia; Hospitalización; Persistencia; Costes; Tratamiento domiciliario

Farm Hosp. 2014;38(4):328-333

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: miriamal_5@hotmail.com (Miriam Álvarez Payero).

Introduction

The World Health Organization (WHO) defines the concept of adherence as¹ «the extent to which a person's behavior - taking medication, following a diet, and/or executing lifestyle changes, corresponds with agreed recommendations from a health care provider». In chronic treatments, three complementary concepts interact: acceptance of the disease, compliance (taking the medication, in the short-term, according to the prescription) and persistence in time (continuous medication aimed at getting long-term clinical benefit). To obtain a good therapeutic result a degree of adherence (DA) higher than 80% is generally considered to be acceptable, although the ideal value would be greater than 95%¹. Clinical practice data indicate that the rate of adherence in chronic diseases is variable (30-100%)²⁻⁵. Nevertheless, it is generally low and independent of the disease. Various factors such as forgetfulness or confusion explain involuntarily poor adherence to therapy. On the other hand, others factors such as the chronicity of the disease, fear of adverse reactions, polypharmacy, lack of understanding, sociocultural and economic factors, may condition a lack of voluntary adherence⁶.

Non-adherence is a major world public health problem, due to its negative consequences both for the patient: worse clinical results, quality of life and greater morbidity and mortality⁷; and for the health system^{1,6-7}. It is estimated that non-adherence generates an annual cost of \$100 billion in the United States⁶⁻⁷ and 125 billion Euros (€) in Europe⁸. In Spain this figure could be estimated at 11 thousand million € per year⁸.

Numerous works^{2-5,9-12} evaluate the DA in different diseases, the causes of non-compliance and abandonment, and refer to the important economic impact this degree of adherence has. Nonetheless, on the other hand, few works¹³ sub-analyse the role of non-adherence as a cause of hospitalization.

The objectives of this study are:

1. To determine the profile of patients who are hospitalized as a result of non-adherence to domiciliary pharmacological treatment.
2. To obtain an estimate of the economic impact for the hospital.

Method

We performed an observational retrospective study conducted in a 1,250-bed university hospital. We included patients over 18 years old that were admitted in 2012 with a secondary diagnosis of «Personal history of non-compliance with chronic medication» (code V15.81) of the International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM) format. We obtained the initial sample of patients from the cod-

ing department of the hospital and other data by digital medical record (IANUS® v.04.10.0323). Variables collected: demographics; Charlson comorbidity score¹⁴; obesity (referenced in medical record); basal diagnosis (according to ICD-9-CM); hospitalization unit; socioeconomic data (level of education, type of residence, residential area, living alone/accompanied, work activity, active toxic habits: tobacco, alcohol and drugs); number (No.) of domiciliary medicines (DM) on admission; polypharmacy (≥ 5 drugs)¹⁵; therapeutic group (according to official Anatomical, Therapeutic, Chemical classification (ATC) system); type of medication dispensed: hospital (HD) /community (CD); hospital days; re-admissions (days); DA, we defined: $\leq 75\%$ or *severe non-adherence* (unjustified discontinuity of ≥ 1 month in the collection of medication from the pharmacy and/or hospital outpatient dispensing area, in the 4 months prior to admission) and $> 75\%$ or *moderate non-adherence* (no discontinuity in the collection); type of non-adherence: we defined *non-persistence* (proof of abandonment of the treatment in the medical report on release from the hospital) and *non-compliance* (evidence of irregular intake of medicines in the medical report); hospitalization prevalence; hospitalization costs (overall cost, cost per episode, cost per unit and cost of re-admission). In order to estimate the economic impact we only evaluated the cost associated with the hospital stay, according to Royal Decree-Law 221/2012, 31 October, in which the rates for health services provided at the centres of the Galician health service are established (taking into account the difference in the cost for acute psychiatric and critical care units).

We performed descriptive statistical analysis expressing the quantitative variables such as mean (standard deviation) and the categorical such as percentages and frequencies using the SPSS version 15 programme. We associated the degree and type of non-adherence with the categorical variables using contingency and Chi-square tables; and using the T-Student test and variance analysis (ANOVA) with the quantitative variables. We established a significance level of $p < 0.05$.

Results

A total of 106 patients were admitted with a secondary diagnosis of lack of adherence to medication. Nineteen patients were excluded from the study because the relationship between the reason for admission and non-adherence to DM did not exist, or was unclear. The 87 patients with a confirmed diagnosis, resulted in 104 hospitalizations or episodes (seven patients were readmitted once, and three patients were readmitted two or more times). There were four exitus in patients with human immunodeficiency virus (HIV): three due to acquired immunodeficiency syndrome and one due to pneumococcal sepsis.

All of the patients had basal chronic pathologies, which were primarily psychiatric or cardiac in origin. Table 1 gives the general and clinical characteristics of the hospitalized patients.

The cardiologic patients took more DM than the psychiatric [6.9 (4.0) vs. 4.2 (2.4) drugs, $p < 0.05$, ANOVA]; although polypharmacy and the number of DM was not related to the degree or type of non-adherence, ($p > 0.05$, Chi-square and t-Student test). All of the HD drugs were antiretrovirals for HIV.

Severe lack of adherence was identified in 76% (79/104) of episodes. Patients with mental illness (ICD-9-CM, codes 290.0-319.9) had a DA $\leq 75\%$ in 70.3% (26/37) of psychiatric episodes and in 8.7% with respect to total admissions to psychiatry unit (26/297) in 2012. Patients with cardiac disorders had a severe non-adherence in 63.6% (14/22) of cardiologic episodes. The mean age in patients with severe lack of adherence ($\leq 75\%$) was lower than in moderate non-adherence ($> 75\%$): 48.5 (16.7) vs. 60.4 (18.2) years in moderate, $p < 0.05$, t-Student. There was non-persistence in the treatment in 63.5% of the cases, with this being the main reason for the lack of adherence in therapeutic groups N (nervous system), C (circulatory system), R (respiratory system) and J (anti-infective).

Other significant differences did not observe among the rest of the clinical, socioeconomic and demographic characteristics of the patients for DA and type of non-adherence.

Table 2 gives the total and mean hospital stay for the episodes and re-admissions with respect to hospitalization units.

The hospitalization units with increased overall and longer average stays per episode were psychiatry and cardiology with 54.2% and 11.4% of the cumulative total, respectively. We recorded that 10.6% of the total number of cases were in the intensive care unit; with a total stay of 48 days, but with a short mean length of stay in this unit per episode (standard deviation), 0.5 (1.7) days. Furthermore, 16.3% (17/104) of the total cases were re-admissions; mainly psychiatric (64.7%) and respiratory (23.5%) patients.

Table 3 gives the stay and the average cost in each case of hospitalization depending on the DA and type of non-adherence.

Patients with a DA $\leq 75\%$ had a length of hospitalization/episode higher than those with a DA $> 75\%$; nevertheless, no statistically significant difference was observed, $p > 0.05$, t-Student test.

The average costs associated with hospitalization resulting from a severe non-adherence (DA $\leq 75\%$) and those caused by lack of persistence to treatment were significantly higher than in hospital admissions due to moderate non-adherence or slight interruption of treatment, $p < 0.05$, t-Student test (Table 3). Overall cost of hospitalization was € 594,230.8 (€ 203,829.88 in psy-

Table 1. Clinical, socioeconomic and demographic characteristics of the patients in the cases of hospitalization included in the study (n = 104)

Variables	Results
Sex (male)	71.2
Age ^a (mean; SD)	51.5 (17.8)
CCS	
0-3	49.0
4-9	32.7
≥ 10	18.3
Obesity ^b	19.2
ICD-9-CM ^c	
Mental illness	36.5
Circulatory system	26.9
Respiratory system	10.6
Other	26.0
Hospitalization unit	
Psychiatry	34.6
Cardiology	19.2
Internal Medicine	11.5
Intensive Care Unit	10.6
Pneumology	9.6
Other ^c	14.5
Lives	
Alone	21.2
Accompanied	68.3
Without data	10.6
Residence	
Home	93.3
Institution	1.0
Indigent	5.8
Residential area	
Urban	51.0
Rural	43.3
Without data	5.8
Actively working	28.8
Active toxic habits ^e	61.5
Alcohol	41.3
Tobacco	39.4
Drugs	22.1
No. Domiciliary medication (mean; SD)	7.2 (3.4)
Polypharmacy (≥ 5 drugs)	47.1
Therapeutic group ^f	
N. Nervous system	40.4
C. Cardiovascular system	29.8
R. Respiratory system	9.6
Other	20.2
Type of dispensation	
Community	92.3
Hospital	7.7

CCS: Charlson Comorbidity Score; SD: Standard deviation.

^aAge in years; ^bobesity: referenced in medical record; ^cICD-9-CM: International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification, refers to the underlying chronic disease and is related to the diagnosis on admission in 100% of cases. Mental illness (codes 290.0-319), circulatory system (codes 390.0-459.9), respiratory system (codes 460.0-519.9); ^dOther: endocrine, digestive, geriatrics and nephrology; ^eBaseline count of patients who have active toxic habits. There are patients with more than one toxic habit; ^fAccording to Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system.

*The variable "level of education" is not recorded since in 73.1% of cases it could not be assessed due to lack of information, in medical records.

Table 2. Accumulated total stay and average hospital stay for episodes of hospitalization and readmission

Variables	Total hospital stay Days (%)	Hospital Stay/episode Average (SD)
Total episodes N = 104	1,527 (100%)	14.7 (14.0)
Hospitalization unit		
Psychiatry	827 (54.2%)	20.7 (16.8)
Cardiology	174 (11.4%)	9.2 (6.3)
Intensive Care Unit	48 (3.1%)	0.5 (1.7)
Other ^a	478 (31.3%)	11.7 (11.9)
Re-admissions (n = 17)	244 (16.0%)	15.1 (14.1)
Re-admission unit		
Psychiatry	208 (85.2%)	18.9 (12.6)
Pneumology	21 (8.6%)	5.3 (2.2)
Other ^b	15 (6.2%)	7.5 (0.7)

Average hospital stay in days; SD: Standard deviation.

^aOther: pneumology, internal medicine, endocrine, digestive, neurology, geriatrics, nephrology, haemato-logy, rheumatology, oncology; ^bOther: cardiology and internal medicine.

chiatry, € 84,566.6 in the intensive care unit and the rest due to hospitalization in other medical units), with an average cost/episode of € 5,713.6 ± 5,039.5. Re-admission cases amounted to € 83,211.3.

The hospitalization prevalence due to lack of adherence to DM, was 0.30% (104/ 34,195) for adults, in period of study.

Discussion

This study showed that 76% of the cases took less than 75% of their chronic medication during the four previous months. In the majority of the cases, this was because the patient abandoned the treatment. This also causes a longer hospital stay with respect to the average global hospital stay (8.6 days). Nonetheless, we cannot confirm if this finding is significant due to lack of a group

control. These patients were mainly young men with little co-morbidity (although in the study period the majority of the scheduled admissions for other causes were for women). These results are similar to those found by Ambadekar¹⁶ in cardiology patients. Other studies in chronic obstructive pulmonary disease patients⁴ point to the elderly with comorbidities as being less adherent, and Flovig¹³ points to a lower DA in women with psychiatric pathologies.

Although the presence of polypharmacy is important (47.1%), is not associated with lower adherence, in our study. This finding coincides with other authors¹⁷ where the number of daily tablets taken for antiretrovirals are not associated with adherence (10.6 (4.6) vs 9.5 (3.2) tablets). This relationship, between polypharmacy and poor adherence, appears to be greater in the frail elderly and pluripathological patient¹⁸⁻¹⁹. Whenever possible, the medication regimen should be simplified.

In this study, patients with psychiatric illness have a severe non-adherence (DA ≤ 75%) to medication regime. A lack of adherence for psychiatric treatment was recorded by literature; Cramer et al.²⁰, showed a mean level of adherence for antipsychotic medication of 58 (19) percent (range 24-90 percent). Hong et al.²¹ estimated non-adherence rate (23.6%) over 21 months follow-up in the treatment of bipolar disorder. A recent study¹³ in psychiatric patients, analysed the adherence of the week prior to admission and found 15% of DA < 75% (and 82% of DA > 75%). In our case, we obtained a higher percentage (72.2%) of DA ≤ 75% for psychiatric patient cohort (26/36) in the 4 months prior to admission. Although it is not comparable since the methodology differs, the high adherence to medication one week prior to admission might be related to increased experience of serious symptoms.

In a meta-analysis²², non-adherence was shown to be > 1.5 times higher among individuals who did not perceive their disease as severe or as a threat. To achieve optimal adherence, the first step is to accept the disease and actively engage in its treatment and this seems to be

Table 3. Description of the hospital stay and cost generated for hospitalization episodes depending on the degree and type of non-adherence

Variables	Hospital Stay/episode Average (SD)	p value*	Cost/episode of hospitalization Average (SD)	p value*
<i>Degree of adherence (DA)</i>				
≤ 75% severe non-adherence	15.54 (15.22)	p > 0.05	6,275.8 (5,526.2)	P < 0.05
> 75% moderate non-adherence	11.40 (9.4)		3,895.6 (2,371.3)	
<i>Type of non-adherence</i>				
Non-persistence	16.7 (15.7)	P > 0.05	6,722.9 (5,775.5)	P < 0.05
Non-compliance	10.8 (9.9)		3,933.2 (2,695.1)	

Average hospital stay in days; Average cost in €; SD: Standard deviation; *T-Student test for equality of means.

one of the main problems identified in psychiatric patients (little or no awareness of their illness)¹. Unfortunately, with the data available, we do not know if non-adherence is voluntary or involuntary. Nevertheless, substance abuse as alcohol (41%) and drugs (22%) seem to be common in our patients' habits, which leads us to think that voluntary abandonment probably predominates. This perception is similar to reported in other studies^{17,23}, although our study, the active toxic habits showed no statistical significance for DA. For example, Riera et al.¹⁷ concluded that active consumption of toxic and psychiatric problems, mainly depression, seem determinants on adherence to antiretroviral drugs; In recent study, Hapangama et al.²³ found a significant proportion (43%, range 39-48) of mentally ill patients that have a comorbid substance use diagnosis and associated complications. They were also found to have poorer treatment adherence (56.9% of them were substance abusers), increased number of hospital admissions (55.3% of readmissions corresponded to substance abusers), and higher rates of violence. For diabetes, dyslipidemia, and hypertension, medication non-adherence has been associated, also, with higher hospitalization rates^{22,24}.

Lack of adherence as a cause for hospitalizations is associated with a high economic impact in our study, ($p < 0.05$, t-Student). These results are consistent with other studies^{9,21,25} which evaluate the cost associated with non-adherence in different diseases, although the amounts differ due to the difference in the type of patient and the methodology. In a review, Touchette et al.²⁴ described that total disease-related health care costs were lower for adherent diabetic patients compared with nonadherent patients (\$4,570 for DA of 80%-100% vs. \$8,867 for DA of 0%-19%). Similarly, adherent patients with dyslipidemia had lower total disease-related health care costs than did nonadherent patients (\$ 3,924 for DA of 80%-100% of vs. \$ 6,888 for DA of 0%-19%). In our study, costs generated for hospitalizations were € 3,895.6 for episodes with DA > 75% vs. € 6,275.8 for episodes with DA ≤ 75%; our result is similar to previous if we consider \$ instead €.

Limitations

This study has several limitations which are related to the nature of patient cohort and data used, study design, variable definitions and measure of DA and cost.

First, it is likely that the prevalence of hospitalization (0.30%) has been underestimated because we start from a sample which was already defined as such according to the encoding of the doctors. This leads us to believe that the magnitude of the problem in our area would be higher. Therefore, once again the problem of insufficient adherence that exists in the chronic patients manifests itself.

Second limitation is the retrospective design without a control group. Thus new prospective controlled studies

are needed to more firmly demonstrate our results, evaluating socioeconomic characteristics that we did not cover, or that could not be adequately assessed due to lack of information, and by measuring the DA with more appropriate methods such as validated questionnaires. In the same way, in the subgroup of psychiatric patients, it is necessary to learn more about their diagnoses, socioeconomic and pharmacotherapeutic profiles and record the influence on the DA.

Third, as we considered a value of DA > 75% as being the optimal, while the literature¹ establishes it as > 80% may limit comparisons. This is justified by the difficulty of retrospectively assessing the adherence with the data available (we considered 4 months so it is easier to divide the adherence into four parts (25-50-75-100%). If during at least one month, the patient did not collect their medication the adherence was taken to be ≤ 75%.

Fourth, to compare our work with others is difficult because there are few existing works that sub-analyse hospitalisations resulting from a complication of the basal disease due to the lack of adherence to domiciliary medication.

Fifth, we consider the economic valuation to be underestimated as it does not include indirect costs, emergency visits, tests or surgical procedures. Finally, the degree to which medication use may be impacted appears to depend on the patient's ability to pay for medications as well as the condition being treated²⁴. Taking into account that in 29% of the cases the patients are actively working, and in 71% of the cases they are retired or unemployed; it would be interesting to study the costs due to loss of productivity during hospitalization and the influence that the new Spanish regime of pharmaceutical delivery has had (Royal Decree-Law 16/2012, April 20) on adherence to medication.

This study shows that the profile of the patient with hospitalization due to insufficient adherence to medication is fundamentally, male psychiatric or chronic cardiac patient, with a DA ≤ 75% due to abandoning domiciliary medication. Patients with psychiatric and/or respiratory pathologies generate successive re-admissions and others are sent to critical care unit. All this generates long hospital stays with an elevated average cost of hospitalization which are associated with an important depletion of economic resources in the hospital.

Preventive measures in the short-term, such as the establishment of follow-up units for patients with increased risk, adaptations of dosing and/or presentations regimes could be implanted. This would be also very cost-effective for the health system, in view of the results.

Bibliography

1. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. Geneva. World Health Organization; 2003. Available at: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/. Accessed July 23, 2013.

2. Lee WC, Balu S, Cobden D, Joshi AV, Pashos CL. Prevalence and economic consequences of medication adherence in diabetes: A systematic literature review. *Manag Care Interface*. 2006;19: 31-41.
3. Conlin PR, Gerth WC, Fox J, Roehm JB, Boccuzzi SJ. Four-year persistence patterns among patients initiating therapy with the angiotensin II receptor antagonist losartan *versus* other antihypertensive drug classes. *Clin Ther*. 2001; 23: 1999-2010.
4. Bourbeau J, Bartlett SJ. Patient adherence in COPD. *Thorax*. 2008; 63: 831-8.
5. Williams M, Clarke T, Williams P, Barton EN. The mean levels of adherence and factors contributing to non-adherence in patients on highly active antiretroviral therapy. *West Indian Med J*. 2007; 56: 270-4.
6. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005; 353: 487-97.
7. New England Healthcare Institute. Thinking outside the pillbox. A system-wide approach to improving patient medication adherence for chronic disease. August 12, 2009. Available at: http://www.nehi.net/publications/44/thinking_outside_the_pillbox_a_system-wide_approach_to_improving_patient_medication_adherence_for_chronic_disease. Accessed July 23, 2013.
8. Bioindustries Unit and Pharmacy. Antares Consulting. Economic impact of non-adherence in pharmaceutical costs. Third newsletter. February 5, 2013. Available to: http://www.antares-consulting.com/es_ES/main/detallepublicacion/Publicacion/79/apartado/B/idUnidad/1. Accessed July 27, 2013.
9. Desborough JA, Sach T, Bhattacharya D, Holland RC, Wright DJ. A cost-consequences analysis of an adherence focused pharmacist-led medication review service. *Int J Pharm Pract*. 2012; 20: 41-9.
10. Ventura-Cerdá JM, Mínguez-Gallego C, Fernández-Villalba EM, Alós-Almiñana M, Andrés-Soler J. Escala simplificada para detectar problemas de adherencia (ESPA) al tratamiento antirretroviral. *Farm Hosp*. 2006; 30: 171-6.
11. Treadaway K, Cutter G, Salter A, et al. Factors that influence adherence with disease-modifying therapy in MS. *J Neurol*. 2009; 256: 568-76.
12. Santolaya Perrín R, Fernández-Pacheco García Valdecasas M, Artech Eguizabal L, Gema Pérez Pérez I, Muñoz Muñoz N, Ibarra Barrueta O et al. Adherencia subóptima al tratamiento en la esclerosis múltiple. *Farm Hosp*. 2012; 36: 124-9.
13. Flovig JC, Morken G, Güzey IC, Vaaler AE. Pharmacological treatment and adherence one week prior to acute psychiatric admissions. *Nord J Psychiatry*. 2012; 66: 222-4.
14. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*. 1987; 40: 373-83.
15. Monane M, Monane S, Semla T. Optimal medication use in elders. Key to successful aging. *West J Med*. 1997; 167: 233-7.
16. Ambardekar AV, Fonarow GC, Hernandez AF, Pan W, Yancy CW, Krantz MJ. Characteristics and in-hospital outcomes for nonadherent patients with heart failure: Findings from Get With The Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF). *Am Heart J*. 2009; 158: 644-52.
17. Riera M, De la Fuente L, Castanyer B, Puigventós F, Villalonga C, Ribas MA et al. Adherencia a los fármacos antirretrovirales medida por la concentración de fármacos y el recuento de comprimidos. Variables relacionadas con una mala adherencia. *Med Clin (Barc)*. 2002; 119: 286-92.
18. Shah BM, Hajjar ER. Polypharmacy, adverse drug reactions, and geriatric syndromes. *Clin Geriatr Med*. 2012; 28: 173-86.
19. Hubbard RE, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Medication prescribing in frail older people. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69: 319-26.
20. Cramer JA, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatr Serv*. 1998; 49: 196-201.
21. Hong J, Reed C, Novick D, Haro JM, Aguado J. Clinical and economic consequences of medication non-adherence in the treatment of patients with a manic/mixed episode of bipolar disorder: results from the European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM) study. *Psychiatry Res*. 2011; 190: 110-4.
22. DiMatteo MR, Haskard KB, Williams SL. Health beliefs, disease severity, and patient adherence: a meta-analysis. *Med Care*. 2007; 45: 521-8.
23. Hapangama A, Kurupparachchi KA, Pathmeswaran A. Substance use disorders among mentally ill patients in a General Hospital in Sri Lanka: prevalence and correlates. *Ceylon Med J*. 2013; 58: 111-5.
24. Touchette D, Shapiro NL. Medication Compliance, Adherence, and Persistence: Current Status of Behavioral and Educational Interventions to Improve Outcomes. *J Manag Care Pharm*. 2008; 14 (Suppl. S-d): S2-S10.
25. Sun SX, Liu GG, Christensen DB, Fu AZ. Review and analysis of hospitalization costs associated with antipsychotic nonadherence in the treatment of schizophrenia in the United States. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23: 2305-12.



COMUNICACIONES BREVES

Hacia un nuevo modelo de gestión de farmacia en la asistencia integral del paciente con enfermedad renal crónica

M. Muros-Ortega¹, R. Ramos² y M. Molina³

¹Fresenius Medical Care. FMC Services Murcia. San Pedro del Pinatar. Murcia. ²Fresenius Medical Care. Nephrocare España. Madrid.

³Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Santa Lucía. Cartagena. Murcia.

Resumen

Objetivo: El tratamiento de la enfermedad renal crónica supone hasta un 2,5% del presupuesto del Sistema Nacional de Salud. Dada la situación de crisis económica, se deben tomar medidas de contención del gasto en este tipo de patologías.

Método: La centralización de la gestión de los medicamentos para el tratamiento de la enfermedad renal crónica y sus complicaciones, tiene como finalidad la reducción del gasto farmacéutico.

Resultados: Los nuevos conciertos de las Administraciones Sanitarias públicas con las empresas de los centros de diálisis concertados, establecen una tarifa única por la que la empresa contratista se hace cargo de la asistencia integral del paciente, incluyendo el tratamiento de diálisis y el farmacológico. La gestión de los medicamentos en los centros de diálisis se realizará por farmacéuticos especialistas, mediante la creación de servicios de farmacia o depósitos de medicamentos.

Conclusiones: Estas medidas pretenden mejorar la asistencia al paciente en programa de hemodiálisis, obteniendo beneficios de salud con un menor coste sanitario.

PALABRAS CLAVE

Enfermedad renal crónica; Atención integral de la salud; Atención farmacéutica

Farm Hosp. 2014;38(4):334-337

Toward a new model of pharmacy management comprehensive care of patients with chronic kidney disease

Abstract

Objective: The treatment of chronic kidney disease represents 2.5% of the National Healthcare System budget. Given the panorama of economic crisis, actions aimed at containing the costs in this kind of pathologies should be implemented.

Method: Centralization of the management of the medications used for the treatment of chronic kidney disease and its complications aims at reducing the pharmaceutical expenditure.

Results: The new contracts of public healthcare administrations with companies of dialysis centers establish a single price by which the contractor takes care of the integral management of the patients, including the dialysis therapy and pharmacological treatment. Drug management at dialysis centers will be handled by specialized pharmacists by means of the creation of pharmacy departments or drug warehouse.

Conclusions: these measures aim at improving healthcare of the patient in hemodialysis program, with health benefits at a lower healthcare cost.

KEYWORDS

Chronic kidney disease; Comprehensive health care; Pharmaceutical care

Farm Hosp. 2014;38(4):334-337

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la alteración de la función renal, expresada por la presencia de daño renal persistente al menos durante 3 meses o disminución del filtrado glomerular por debajo de 60 ml/min. El daño renal se divide en estadios del I-V¹, siendo el estadio V (filtrado glomerular inferior a 15

ml/min) en el que los pacientes se encuentran en pre-diálisis o en programa de diálisis.

La ERC representa un importante problema de salud pública, debido a la elevada morbilidad de los pacientes que la padecen, con un crecimiento anual del 5-8% en países desarrollados². La incidencia en España es del 6,8%, siendo del 37,7% entre los 40-64 años, según el estudio EPIRCE³. El Registro Español de Enfer-

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariamurosortega@gmail.com (María Muros-Ortega).

mos Renales ha mostrado tasas de prevalencia global de pacientes en tratamiento sustitutivo renal mediante hemodiálisis del 44,6%. En la Región de Murcia, la prevalencia de la ERC es de 1.115,6 casos por millón de habitantes, alcanzando el 55,5%, los pacientes en programa de hemodiálisis⁴.

La ERC está asociada a factores de riesgo como la enfermedad cardiovascular, siendo entre el 30-50% de casos en los países industrializados, atribuibles a enfermedad vascular y diabetes mellitus². Entre otros factores, están las patologías de tipo cardiovascular como la hipertensión, aterosclerosis y tabaquismo, patologías de tipo autoinmune, fármacos nefrotóxicos, etc. En el trascurso de la enfermedad son frecuentes complicaciones como anemia, alteraciones del metabolismo calcio-fósforo y relacionadas con el estado nutricional y psicológico del paciente.

El tratamiento de la ERC y sus complicaciones supone hasta un 2,5% del presupuesto del Sistema Nacional de Salud⁵. Esta situación ha generado reflexiones sobre la sostenibilidad del tratamiento renal sustitutivo y las diferentes técnicas de diálisis, siendo un problema importante el gasto farmacéutico que generan estos pacientes. Pons et al⁶ muestran que el gasto medio en pre-diálisis fue de 215,45 €/paciente/mes, observándose un incremento desde 84,64 € hasta 352,59 € en los estadios I-V. Roca et al.⁷ tras analizar a 190 pacientes en hemodiálisis, obtuvieron un coste medio de 41.067 €/paciente/año, donde un 24,5% corresponde al gasto en medicación intra y extradiálisis. Los autores estimaron 193,67 €/paciente/semana, siendo el 36,1% quelantes del fósforo, el 25,1% agentes estimulantes de la eritropoyesis y el 16,3% calcimiméticos⁷. El estudio de Pérez-García et al.⁸ con una población de 7.316 pacientes, el 97,4% estaban en tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis, el 79,8% con quelantes del fósforo y el 76,6% con antihipertensivos. Estos estudios muestran el panorama actual del paciente en hemodiálisis, cuyo consumo farmacológico es elevado, así como el coste de las especialidades implicadas.

Atendiendo a la situación de crisis económica, es necesario realizar un mayor control sobre el gasto farmacéutico en el tratamiento del paciente con ERC. Respetando las directrices de la Organización Mundial de la Salud, la Ley del Medicamento 25/1990⁹ y las leyes autonómicas de Ordenación Farmacéutica, en cuanto al uso racional del medicamento.

Método

Distintos niveles asistenciales se encuentran implicados en el tratamiento y seguimiento de los pacientes en programa de diálisis que asisten a centros concertados extra-hospitalarios de titularidad privada. El momento del diagnóstico y seguimiento inicial en pre-diálisis se realiza por nefrólogos especialistas del hospital de referencia del sector público. Posteriormente, si son derivados a los centros extra-hospitalarios concertados, el tratamiento

de la ERC y sus complicaciones se realiza por nefrólogos pertenecientes a la empresa contratista o, como en el caso de Cartagena, del hospital de referencia⁵.

La medicación para el tratamiento de la ERC de uso hospitalario (agentes estimulantes de la eritropoyesis, hierro trivalente, antiparatiroideos, etc.) es dispensada para cada paciente desde el Servicio de Farmacia del hospital de referencia al centro extrahospitalario concertado. Posteriormente, es administrada o dispensada a cada paciente por el personal del centro correspondiente. El resto de medicación debe adquirirla cada paciente mediante receta del médico de cabecera, a través de las oficinas de farmacia.

La participación de diferentes niveles asistenciales en el tratamiento de este tipo de pacientes dificulta la toma de decisiones y la implantación de medidas de ahorro. Una de las alternativas recientes para control del gasto farmacéutico es la aparición de nuevos conciertos de las Administraciones sanitarias de las comunidades autónomas con las empresas de los centros de diálisis concertados.

Resultados

La Generalitat de Cataluña ha sido pionera en este proyecto, a través de la publicación del Decreto 8/2013, de 3 de enero, por el que se modifica el artículo 6 del Decreto 92/2009, de 9 de junio, que establece los requisitos técnico-sanitarios para la autorización sanitaria de los centros y unidades de diálisis equipados con monitores de hemodiálisis. Este Decreto permite la creación de servicios de farmacia, dirigidos por un farmacéutico especialista, o depósitos de medicamentos vinculados a un servicio de farmacia de un centro de diálisis, como medios de prestación farmacéutica en los centros concertados de diálisis. Decretos autonómicos como este, abren un nuevo campo de actuación a los especialistas en farmacia hospitalaria, cuya formación en atención farmacéutica y gestión de medicamentos aportará calidad al proceso asistencial del paciente con ERC de los centros de diálisis concertados.

Con estos conciertos, a través de la negociación de una tarifa única establecida, se garantiza a la Administración autonómica competente un gasto determinado por unos servicios acordados previamente, en los que está incluido el tratamiento farmacológico, y que son controlados periódicamente a través de Comités de Seguimiento en el que participan el Servicio público de salud, el hospital de referencia, la empresa adjudicataria y las asociaciones de pacientes⁵. Esto supone un ahorro a la Administración en materia de gasto farmacéutico en estos pacientes, ya que la empresa contratista se hace cargo del coste total del tratamiento de la ERC. Posteriormente, a través de los servicios de farmacia o los depósitos de medicamentos, el farmacéutico especialista deberá establecer medidas para la contención del gasto, mediante una correcta selección y gestión de medicamentos. Las funciones del farmacéu-

Tabla 1. Funciones del farmacéutico en los servicios de farmacia y depósitos de medicamentos de los centros concertados de diálisis

Puntos	Definición
1	Garantizar y asumir la responsabilidad técnica de la adquisición, correcta conservación, cobertura de las necesidades, custodia y dispensación de los medicamentos de uso habitual dentro del centro y de los otros que exijan especial vigilancia, supervisión y control por parte del equipo multidisciplinario de atención a la salud.
2	Participar en el proceso de selección de medicamentos precisos para el centro bajo los criterios de eficacia, seguridad, calidad y costos de los mismos.
3	Deberá establecer un sistema eficaz y seguro de distribución de medicamentos en el centro con la implantación de medidas que garanticen su correcta administración.
4	Establecer un sistema de información y de formación para el personal sanitario y para los propios pacientes del centro en materia de medicamentos.
5	Colaborar en el establecimiento de un sistema de vigilancia y control del uso individualizado de los medicamentos en el centro, a fin de detectar sus posibles efectos adversos y notificarlos al sistema de farmacovigilancia.

Adaptado de la Ley 31/1991, de 13 de diciembre, de Ordenación Farmacéutica de Cataluña¹⁸ y la Ley 3/1997, de 28 de mayo, de Ordenación Farmacéutica de la Región de Murcia¹⁹.

tico, de acuerdo con las normativas autonómicas, serán las representadas en la tabla 1.

Discusión

Una de las principales ventajas que ofrece este modelo en materia de atención farmacéutica, es un mayor control por parte del farmacéutico sobre el medicamento. La validación de la prescripción médica y la interacción bidireccional con el personal sanitario de la clínica, consiguen minimizar los errores de medicación, ayudando a prevenirlos o detectarlos antes de que afecten al paciente. Steiner et al.¹⁰ muestran los beneficios que aportan los servicios de farmacia en el tratamiento de los pacientes con ERC, tras realizar una revisión de las publicaciones sobre las actividades del farmacéutico para contribuir al cuidado de estos pacientes.

A través de la dispensación ambulatoria, el facultativo podrá detectar cualquier problema relacionado con la medicación que derive en una falta de adherencia al tratamiento, facilitando el cambio de especialidad, mejorando los objetivos de salud y favoreciendo la detección y notificación al sistema de farmacovigilancia, de las posibles reacciones adversas a medicamentos que se manifiesten en el curso del tratamiento. Belaiche et al.¹¹ y Chemello et al.¹², muestran la utilidad de la intervención farmacéutica en la detección de problemas relacionados con los medicamentos en los pacientes polimedicados con ERC. Belaiche et al.¹¹ tras analizar a 42 pacientes detectaron 263 problemas relacionados con los medicamentos, donde el 42% eran ajustes de posología, el 32% patologías no tratadas y el 18% necesidad de suspensión del tratamiento. Chemello et al.¹², tras aplicar un plan de intervención farmacéutica, alcanzaron una adherencia del 80% al tratamiento con cinacalcet y una reducción significativa de los niveles de hormona paratiroidea, de calcio y del producto calcio-fósforo.

El trabajo conjunto de todos los sanitarios que forman parte del equipo asistencial en los centros concertados, es esencial en este nuevo modelo de gestión. El trato directo y constante con el paciente desde su admisión en la clínica, son claves para mejorar la educación sanitaria de los pacientes y la máxima adherencia al tratamiento. Fernández et al.¹³ tras entrevistar a 183 pacientes de dos centros de hemodiálisis, comprobaron que, el 62% tomaban menos comprimidos de los prescritos, el 31% afirmaban olvidar tomar la medicación y el 22% dejaban de tomarla si les sentaba mal.

Cabe destacar que el modelo de gestión de Cataluña, está enfocado a la dispensación ambulatoria del tratamiento domiciliario para la ERC. De esta forma, el paciente se beneficiará de la obtención directa de la medicación domiciliaria en la clínica, adquirida anteriormente a través de la oficina de farmacia y del servicio de farmacia de hospital. Esta mayor accesibilidad al tratamiento, deberá demostrar a largo plazo una mayor tasa de cumplimiento terapéutico y mejora de los parámetros clínicos en estos pacientes.

Este modelo de gestión, está diseñado para alcanzar una mayor eficacia y eficiencia de los tratamientos administrados, con el consiguiente ahorro de medicación. El farmacéutico, junto con el equipo médico, participará en estudios de coste-efectividad^{14,15} y ayudará en el diseño de protocolos de tratamiento para abordar la ERC, con el fin de alcanzar los objetivos terapéuticos establecidos^{16,17}. Como parte del equipo asistencial, el farmacéutico podrá aportar los conocimientos en materia de medicamentos y ayudar al personal médico en la selección de las especialidades más adecuadas a cada paciente.

En definitiva, iniciativas como ésta ofrecen nuevos horizontes para el farmacéutico especialista y suponen la creación de puestos de trabajo fuera del ámbito de los servicios de farmacia de hospital. El objetivo del farmacéutico será aportar calidad al proceso asistencial del

paciente con ERC en programa de diálisis, permitiendo además de un mayor control sobre el gasto farmacéutico, obtener beneficios de salud con la terapéutica más costo-efectiva y, finalmente, contribuyendo a la viabilidad del actual Sistema Nacional de Salud.

Bibliografía

1. Alcázar Arroyo R, Orte Martínez L, Otero González A. Enfermedad renal crónica avanzada. *Nefrología*. 2008; 28 (Suppl. 3): 3-6.
2. Górriz Teruel JL, Otero González A. Impacto socio sanitario de la enfermedad renal crónica avanzada. *Nefrología*. 2008; 28 (Suppl. 3): 7-15.
3. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F, EPIRCE Study Group. Prevalencia de la insuficiencia renal crónica en España: Resultados del estudio EPIRCE. *Nefrología*. 2010; 30: 78-86.
4. Chirlaque MD, Correa JF, García V, García-Fulgueiras AM, Guillén JJ, Monteagudo O. Prevalencia de enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo en la Región de Murcia en 2011. [citado 01-03-2013]. Disponible en: <http://www.murciasalud.es/bem>.
5. Ramos R, Molina M. Nuevos modelos de gestión de asistencia integral en nefrología. *Nefrología*. 2013; 33: 301-7.
6. Pons R, Torregrosa E, Hernáinz-Jaras J, García H, Rius A, Calvo C et al. El coste del tratamiento farmacológico en la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2006; 26: 358-64.
7. Roca S, De Alarcón R, Zarcos E, Vaquero E, Albadalejo M, Jimeno C et al. Coste farmacéutico en el paciente en hemodiálisis: componentes principales y repercusión en el coste global. *Nefrología*. 2011; 31 (Suppl. 2): 1-188.
8. Perez-Garcia R, Palomares-Sancho I, Merello-Godino JJ, jama-García P, Bustamante-Bustamante J, Luno J et al. Epidemiological study of 7316 patients on haemodialysis treated in FME clinics in Spain, using data from the EuCLID(R) database: results from years 2009-2010. *Nefrología*. 2012; 32: 743-53.
9. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. [citado 22-12-1990]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1990-30938>.
10. Stemer G, Lemmens-Gruber R. Clinical pharmacy activities in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a systematic literature review. *BMC Nephrol*. 2011; 1235.
11. Belaiche S, Romanet T, Bell R, Calop J, Allenet B, Zaoui P. Pharmaceutical care in chronic kidney disease: experience at Grenoble University Hospital from 2006 to 2010. *J Nephrol*. 2012; 25: 558-65.
12. Chemello C, Aguilera M, Calleja-Hernandez MA, Faus MJ. Efecto del seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con hiperparatiroidismo secundario tratados con cinacalcet. *Farm Hosp*. 2012; 36: 321-7.
13. Fernández Martínez AV, Arregui Arias Y, Piñero Martínez J, Pérez Valencia L, Horrillo Jiménez F, Soto Ureña S, et al. Coste farmacéutico, adherencia terapéutica y educación sanitaria: un reto para la enfermería nefrológica en la próxima década. In Libro de comunicaciones presentadas al XXXVI Congreso Nacional SEDEN. Sevilla: 2011.
14. Cuesta Grueso C, Poveda Andres JL, García Pellicer J, Romá Sánchez E. Análisis de minimización de costes de darbepoetina alfa frente a epoetina alfa en pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis. *Farm Hosp*. 2010; 34: 68-75.
15. Molina M, García Hernández MA, Navarro MJ, De Gracia MC, Ortuño T. Estudio comparativo sobre el tratamiento de la anemia renal en el paciente en hemodiálisis: cambio de vía de administración de epoetina alfa frente a conversión a darbepoetina. *Nefrología*. 2004; 24: 564-71.
16. II. Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in adults. *Am J Kidney Dis*. 2006; 47 (5 Suppl. 3): S16-S85.
17. Torregrosa JV, Bover J, Cannata Andia J., Lorenzo V, de Francisco AL, Martínez I, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (S.E.N.-M.M.). *Nefrología*. 2011; 31 (Suppl. 1): 3-32.
18. Ley 31/1991, de 13 de diciembre de 1991, de Ordenación Farmacéutica de Cataluña. [citado 13-12-1991]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/1992/02/06/pdfs/A03879-03885.pdf>.
19. Ley 3/1997, de 28 de mayo, de Ordenación Farmacéutica de la Región de Murcia. [citado 28-05-1997]. Disponible en: http://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-1997-21768.



REVISIONES

Revisión de las interacciones farmacológicas de los fármacos antineoplásicos orales dispensados en un servicio de farmacia

E. Sánchez Gómez y Y. Arco Prados

Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. España.

Resumen

Objetivo: Identificar las interacciones farmacológicas de los fármacos antineoplásicos orales dispensados desde una consulta de pacientes externos.

Material y métodos: Se identificaron los fármacos antineoplásicos incluidos en la Guía farmacoterapéutica del Complejo Hospitalario. Se realizó una búsqueda bibliográfica sobre sus interacciones farmacológicas en MEDLINE® y EMBASE® (tomando como límites los idiomas español e inglés, los descriptores: «nombre del fármaco antineoplásico» AND («drug interactions» OR «pharmacokinetic»)), Up-to-date®, MICROMEDEX® y ficha técnica del medicamento de la EMA y FDA. También se buscó información en los resúmenes de los congresos europeos y nacionales de los últimos 4 años. Cuando una interacción analizada resultó ser de relevancia clínica, se buscó la mejor alternativa farmacoterapéutica no interaccionante.

Resultados: Se identificaron veintitrés fármacos, de ellos, clorambucilo, fludarabina, lenalidomida, melfalan y talidomida son principios activos con menor probabilidad de ocasionar una interacción farmacológica. Los inhibidores de la tirosin kinasa (especialmente ertininib, imatinib, lapatinib y pazopanib) son los fármacos con más interacciones farmacológicas descritas, muchas de ellas con consecuencias clínicas severas, con aumentos y descensos de los niveles plasmáticos de los agentes antineoplásicos. Los principios activos identificados que pueden tener interacciones farmacológicas con antineoplásicos fueron principalmente: alopurinol, amiodarona, carbamazepina, dabigatran, digoxina, espironolactona, fenitoína, itraconazol, repaglinida, silodosina, tamoxifeno, verapamilo y warfarina. Las interacciones farmacológicas a través del citocromo P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, 3A4 fueron las más importantes para los inhibidores de la tirosin kinasa. Otras sustancias no medicamentosas, con importante potencial de poder causar una interacción farmacológica de relevancia fueron los inmunomoduladores (extractos de equinacea) y el *Hypericum perforatum*.

Conclusiones: Los fármacos antineoplásicos orales poseen numerosas interacciones farmacológicas de interés que deben ser monitorizadas en farmacéutico de hospital, por el privilegiado papel que ocupa, es el profesional clave para identificar y valorar las interacciones farmacológicas de antineoplásicos orales que pudieran tener consecuencias clínicas.

PALABRAS CLAVE

Farmacocinética; Interacción farmacológica; Pacientes externos; Quimioterapia oral; Servicio de farmacia

Review of pharmacological interactions of oral anticancer drugs provided at pharmacy department

Abstract

Objective: To identify the pharmacologic interactions of oral anti-cancer drugs provided at an outpatient clinic.

Material and methods: Anti-cancer drugs included in the Pharmacotherapeutic Guideline of the Hospital were identified. A literature search was carried out on the pharmacologic interactions in MEDLINE® and EMBASE® (with the filer language English or Spanish, and the descriptors: "name of the anti-cancer drug" AND ("drug interactions" OR "pharmacokinetic")), Up-to-date®, MICROMEDEX® and the drug information sheet for the EMA and the FDA. Information was also gathered from the abstract presented to European and Spanish scientific meetings for the last 4 years. When an interaction was analyzed and had clinical relevance, the best pharmacotherapeutic interaction-free alternative was sought.

Results: Twenty-three drugs were identified, of which Chlorambucil, Fludarabine, Lenalidomide, Melphalan, and Thalidomide were the active compounds with the lowest likelihood of producing a pharmacologic interaction. Tyrosine kinase inhibitors (particularly Erlotinib, Imatinib, Lapatinib, and Pazopanib) are the drugs with highest number of pharmacologic interactions described, many of them with severe clinical consequences, with increases and decreases of the plasma levels of anti-cancer drugs. The active compounds identified that may have pharmacologic interactions with anticancer drugs were mainly: Allopurinol, Amiodarone, Carbamazepine, Dabigatran, Digoxin, Espironolactone, Phenytoin, Itraconazol, Repaglinide, Silodosin, Tamoxifen, Verapamil, and Warfarin. Pharmacologic interactions through the cytochrome P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, 3A4 were the most important for tyrosine kinase inhibitors. Other non-pharmacologic compounds, with an important potential of producing relevant pharmacologic interaction were immunomodulators (*Echinacea* extracts) and *Hypericum perforatum*.

Conclusions: Oral anticancer drugs have numerous pharmacologic interactions that should be monitored during pharmacotherapy. Given its position, the hospital pharmacist is the key professional for identifying and assessing the pharmacologic interactions or oral anticancer drugs that may have clinical consequences.

KEYWORDS

Pharmacokinetics; Pharmacologic interaction; Out-patients; Oral chemotherapy; Pharmacy Department

Farm Hosp. 2014;38(4):338-363

Farm Hosp. 2014;38(4):338-363

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: esgfarmaceutico@gmail.com (Ernesto Sánchez Gómez).

Introducción

Una interacción farmacológica (IF) es la influencia que un fármaco ejerce sobre otro cuando se administran juntos, de modo que experimenta un cambio cualitativo o cuantitativo en sus efectos, derivados de modificaciones farmacocinéticas si tienen lugar en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción, o farmacodinámicas si un fármaco se ve alterado por otro en su lugar de acción¹. También pueden existir interacciones entre alimentos y/o plantas medicinales y medicamentos². Las interacciones que más preocupan, porque complican la evolución clínica del paciente, son aquellas cuyas consecuencias resultan perjudiciales por variar la exposición al fármaco, bien porque ésta se vea aumentada originando efectos adversos, o bien porque se vea disminuida ocasionando una respuesta terapéutica insuficiente¹. Las consecuencias clínicas pueden ser desde irrelevantes a fatales².

Las interacciones entre medicamentos son el origen del 14-25% de las reacciones adversas a medicamentos de pronóstico grave, y causa de hospitalización del 1,6% del total de ingresos³. Los Servicios de Farmacia han mostrado que mediante la intervención farmacéutica se obtiene una reducción del riesgo absoluto del 25,9% de padecer un acontecimiento adverso por medicamento causado por una interacción farmacológica⁴.

Es conocido que el riesgo de que una IF aparezca aumenta en función del número de fármacos administrados al mismo tiempo². Matemáticamente, el número de posibles IF entre dos fármacos en un paciente que está en tratamiento con 2, 4, 6, u 8 medicamentos, es de 1, 6, 28 o 120 respectivamente⁵. No todas las IF son clínicamente significativas, por lo que aún tras identificarlas hay que discernir entre las que tienen relevancia clínica de las que no. En el caso de los fármacos antineoplásicos, las consecuencias clínicas pueden llevar al fracaso del tratamiento o pérdida de las escasas opciones terapéuticas disponibles⁶, comprometiendo la supervivencia de nuestros pacientes.

Las unidades de pacientes externos dispensan medicación oral antineoplásica de forma habitual. En Andalucía, desde diciembre 2010, tras la entrada en vigor de la Resolución S.C. 403/10⁷, la dispensación de estos medicamentos se hace de forma exclusiva desde las consultas de pacientes externos de los Servicios de Farmacia. Las dispensaciones de quimioterapia oral están en aumento, lo que unido al cada vez mayor número de fármacos comercializados, y la polifarmacia que suele caracterizar a estos pacientes, hace que el acto de la entrevista farmacéutica sea una herramienta de gran valor para detectar y corregir IF en las que intervienen antineoplásicos orales⁸.

Para poder hacer de forma eficaz la detección de IF en la consulta de atención farmacéutica, es necesario disponer de revisiones actualizadas de las IF de los fármacos

antineoplásicos orales que contemplen el grado de evidencia, así como las alternativas farmacoterapéuticas no sujetas a interacción farmacológica.

El objetivo de esta revisión es identificar las IF de relevancia clínica en los que intervienen antineoplásicos orales y la alternativa más segura, conforme las evidencias disponibles.

Material y métodos

Se identificaron todos los fármacos antineoplásicos incluidos en la Guía farmacoterapéutica del Complejo Hospitalario. Para cada uno de ellos, se realizó una búsqueda bibliográfica sobre sus interacciones farmacológicas en MEDLINE® y EMBASE®, tomando como límites los idiomas español e inglés y los descriptores «nombre del fármaco antineoplásico» AND («*drug interactions*» OR «*pharmacokinetic*»). Asimismo se realizó la búsqueda en las bases de datos Up-to-date® y MICROMEDEX® y en ficha técnica del medicamento de la EMA y de la FDA. También se analizó la información disponible en los resúmenes de los congresos europeos y nacionales de farmacia hospitalaria y oncología de los últimos 4 años. Cuando una interacción analizada resultó ser de relevancia clínica, se buscó la mejor alternativa farmacoterapéutica no sujetas a interacción farmacológica. Se consideraron de relevancia clínica las interacciones clasificadas como categorías C, D y X de Lexi-interact® de Lexi-comp®⁹.

Las interacciones farmacológicas farmacocinéticas y farmacodinámicas de los antineoplásicos orales se clasificaron según las evidencias observadas en las siguientes categorías, por orden creciente de potencial relevancia: IF de relevancia no determinada, IF no relevante, IF relevante, y IF relevante con series de casos con consecuencias clínicas. Además, se incorporaron los efectos que los antineoplásicos ocasionan sobre algunos fármacos cuando la IF se consideró de gravedad.

Resultados

Se identificaron un total de veintitrés fármacos antineoplásicos. Fludarabina, clorambucilo, lenalidomida, melfalan y talidomida son aquellos con menor probabilidad de ocasionar una interacción farmacológica. Los inhibidores de la tirosin kinasa (especialmente erlotinib, imatinib, lapatinib y pazopanib) son los fármacos con más interacciones farmacológicas descritas, muchas de ellas con consecuencias clínicas severas, con aumentos y descensos de los niveles plasmáticos de los agentes antineoplásicos.

Los principios activos identificados que pueden tener interacciones farmacológicas con antineoplásicos fueron principalmente: alopurinol, amiodarona, carbamazepina, dabigatran, digoxina, espironolactona, fenitoina, itraconazol, repaglinida, silodosina, tamoxifeno, verapamilo y warfarina.

Las IF a través del citocromo P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, 3A4 fueron las más importantes para los inhibidores de la tirosin kinasa. Otras sustancias no medicamentosas, con importante potencial de poder causar una IF de relevancia fueron los inmunomoduladores (extractos de *equinacea*) y el *Hypericum perforatum*.

Las IF más relevantes desde el punto de vista clínico se resumen en las siguientes tablas, junto a los estudios analizados y las conclusiones de su interpretación:

Tabla I: *Interacciones de relevancia clínica presentes en más de un antineoplásico.*

Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico.

Abiraterona

Tabla II: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: abiraterona.*

Capecitabina

Tabla III: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: capecitabina.*

Dasatinib

Tabla IV: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: dasatinib.*

Erlotinib

Tabla V: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: erlotinib.*

Fludarabina

Tabla VI: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: fludarabina.*

Gefinitib

Tabla VII: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: gefinitib.*

Imatinib

Tabla VIII: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: imatinib.*

Lapatinib

Tabla IX: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: lapatinib.*

Lenalidomida

Tabla X: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: lenalidomida.*

Melfalan

Tabla XI: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: melfalan.*

Mercaptopurina

Tabla XII: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: mercaptopurina.*

Nilotinib

Tabla XIII: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: nilotinib.*

Pazopanib

Tabla XIV: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: pazopanib.*

Regorafenib

Tabla XV: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: regorafenib.*

Sorafenib

Tabla XVI: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: sorafenib.*

Sunitinib

Tabla XVII: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: sunitinib.*

Talidomida

Tabla XVIII: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: talidomida.*

Tegafur

Tabla XIX: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: tegafur.*

Temozolamida

Tabla XX: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: temozolamida.*

Topotecan

Tabla XXI: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: topotecan.*

Tretinoína

Tabla XXII: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: tretinoína.*

Vinorelbina

Tabla XXIII: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: vinorelbina.*

Tabla 1. Interacciones de relevancia clínica presentes en más de un antineoplásico

Agentes antineoplásicos	Fármacos interaccionantes	Mecanismo de la interacción	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Clorambuclo, Fludarabina, Imatinib, Lenalidomida, Melfalan, Mercaptopurina, Pazopanib, Talidomida, Vinorelbina	Fitoterapia inmunomoduladora: equinacea.	Se sabe que las equinaceas poseen efectos inmunostimulantes por activación de los macrófagos y proliferación de linfocitos B, oponiéndose al efecto terapéutico de los antineoplásicos.	No descrita.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacodinamia. A. Monitorizar estrechamente la efectividad del tratamiento. B. Evitar el empleo de la equinacea si es posible.	10-18
Clorambuclo, Fludarabina, Imatinib, Lenalidomida, Melfalan, Mercaptopurina, Pazopanib, Talidomida, Vinorelbina	Inmunomoduladores: roflumilast.	La actividad inmunomoduladora/antiinflamatoria de roflumilast podría sumarse a la de los fármacos citotóxicos con posibles consecuencias clínicas.	No descrita.	La Agencia Canadiense del Medicamento recomienda evitar el tratamiento conjunto de roflumilast con cualquier fármaco inmunosupresor. No obstante, la FDA no recoge dicha recomendación.	Modificación relevante en la farmacodinamia. A. Podría ser prudente evitar el empleo de roflumilast si es posible. En caso contrario, monitorizar estrechamente al paciente.	10-18
Clorambuclo, Dasatinib, Imatinib, Melfalan, Mercaptopurina, Nilotinib, Pazopanib, Sorafenib, Sunitinib	Inmunosupresores: leflunomida.	Podría aumentarse los efectos tóxicos de leflunomida, especialmente la pancitopenia, agranulocitosis y trombopenia por acción sinérgica.	No descrita.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacodinamia. A. Monitorizar estrechamente la seguridad del tratamiento conjunto leflunomida-agente antineoplásico.	10,12-16, 19-23
Clorambuclo, Dasatinib, Imatinib, Melfalan, Nilotinib, Sorafenib, Sunitinib.	Antipsicóticos: clozapina.	Los agentes inmunosupresores podrían aumentar el riesgo de ocasionar una agranulocitosis.	Clozapina causa agranulocitosis per-sé, que incluso puede ocasionar el fallecimiento del paciente. Su uso simultáneo con fármacos que supriman la médula ósea debería evitarse para minimizar el incremento del riesgo de agranulocitosis.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacodinamia. A. Evitar el uso de clozapina junto a cualquier fármaco inmunosupresor.	10,12-16, 19-23
Dasatinib, Erlotinib, Gefitinib, Imatinib, Lapatinib, Regorafenib, Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib.	Mifepristona.	Incrementa las concentraciones plasmáticas de sustratos del CYP P450 3A4. Los inhibidores de la tirosin kinasa enunciados aumentan el riesgo de prolongación del intervalo QT.	No descrita.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. Disminuir la dosis de dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, y monitorizar los niveles plasmáticos durante las dos semanas siguientes al tratamiento con mifepristona. B. No emplear mifepristona en pacientes en tratamiento con lapatinib.	12,19, 23-26

Tabla 1. Interacciones de relevancia clínica presentes en más de un antineoplásico (cont.)

Agentes antineoplásicos	Fármacos interaccionantes	Mecanismo de la interacción	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Dasatinib, Imatinib, Sorafenib.	Paracetamol.	Dasatinib inhibe la O-glucuronidación de paracetamol.	Posible aumento de la toxicidad hepática de paracetamol.	In vivo no se ha demostrado esta interacción tras administrar una dosis de 1.000 mg de paracetamol y múltiples dosis diarias de 400 mg de imatinib.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. Precaución cuando se administren dosis altas de dasatinib o sorafenib y paracetamol de forma concomitante. B. En el caso de imatinib se recomienda no emplear paracetamol de forma concomitante.	19, 21-23, 27-29
Capecitabina, Tegafur	Fármacos que inhiben la producción de ácido úrico: alopurinol.	Desconocido.	Se han observado interacciones del 5-FU con alopurinol que pueden disminuir la eficacia del 5-FU.	No descrita.	Modificación en la farmacocinética de relevancia no determinada. A. Se recomienda evitar el uso concomitante de alopurinol con capecitabina o tegafur.	30,31
Capecitabina, Tegafur	Antivirales de uso sistémico: brivudina.	Su derivado trifosforilado actúa como un inhibidor competitivo de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa, enzima limitante del metabolismo del 5-FU.	No descrita.	Múltiples casos publicados con fracasos como resultado final, además de apneas medulares, síndrome mano-pie, rash, exantema.	Modificación relevante en la farmacocinética con series de casos con consecuencias clínicas. A. No utilizar Brivudina junto a capecitabina. Debe esperarse al menos 4 semanas, desde que termine un tratamiento con brivudina para emplear 5-FU o cualquiera de sus profármacos. B. Como alternativa terapéutica más segura podría emplearse, monitorizando estrechamente al paciente, tanto aciclovir como famciclovir, que requieren una enzima específica viral para su fosforilación y activación.	30-36
Erlotinib, Gefitinib, Imatinib, Sorafenib.	Anticoagulantes derivados de la cumarina: warfarina, acenocumarol	Desconocido.	Aumento del Ratio Internacional Normalizado (INR) y hemorragias que en algunos casos fueron mortales.	Se han descrito casos de elevación del INR en pacientes en tratamiento concomitante de erlotinib y warfarina que requirió reversión con fitomenadiona.	Modificación relevante en la farmacocinética con series de casos con consecuencias clínicas. A. Los pacientes en tratamiento con erlotinib que requieren anticoagulación con derivados de la cumarina deben ser monitorizados regularmente para detectar cambios en el tiempo de protombina o en el INR. B. El empleo de heparina de bajo peso molecular puede ser una alternativa más segura.	12, 34-40

Tabla 2. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: abiraterona

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Sustratos del CYP P450 2D6: codeína, dextrometorfano, flecaimida, gefitinib, haloperidol, metoprolol, oxicodona, propafenona, propranolol, risperidona, tramadol y venlafaxina.	Se cree que abiraterona es un inhibidor potente de CYP P450 2D6.	Se ha observado que sustratos del CYP P450 2D6 han tenido un aumento considerable del área bajo la curva. Dextrometorfano aumentó 2,9 veces tras ser administrado con prednisona 5 mg/12 h y abiraterona 1 g/24 h.	Se realizó un estudio en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración química para valorar la modificación en la farmacocinética de abiraterona y dextrometorfano. Aumentó la concentración plasmática máxima del antitúsgeno un 275%.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. Se recomienda emplear alternativas farmacoterapéuticas a fármacos metabolizados por el CYP P450 2D6 y que tengan estrecho margen terapéutico (Por ejemplo: metoprolol, propranolol, desipramina, venlafaxina, haloperidol, risperidona, propafenona, flecaimida, codeína, oxicodona y tramadol (estos tres últimos medicamentos requieren el CYP P450 2D6 para formar sus metabolitos analgésicos activos). B. Si otras alternativas no son posibles, extremar la precaución.	41-43
Sustratos del CYP P450 2C8: paclitaxel, repaglinida.	Abiraterona inhibe el CYP P450 2C8.	In vitro se ha observado una inhibición significativa de abiraterona sobre la enzima responsable del CYP P450 2C8. No hay datos clínicos sobre el empleo de abiraterona con fármacos sustratos del CYP P450 2C8.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. Se recomienda monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad por sustratos de CYP P450 2C8.	41, 42
Inhibidores del CYP P450 3A4 (claritromicina, telitromicina,...) o inductores del CYP P450 3A4 (carbamazepina, fenitoína...)	Abiraterona es sustrato del CYP P450 3A4	No se ha evaluado in vivo los efectos que los fármacos inductores o inhibidores del CYP P450 3A4 tendrían sobre abiraterona Datos in vivo, muestran que abiraterona es sustrato del CYP P450 3A4, pero se desconoce la influencia en la farmacocinética que pudiera tener.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. Se recomienda evitar o usar con precaución inhibidores e inductores potentes de CYP P450 3A4 durante el tratamiento.	41, 42
Antagonista de receptores mineralocorticoides: eplerenona, espironolactona.	Se ha observado una activación de receptores androgénicos mutantes, nativos (wildtype), y T877A por eplerenona y espironolactona.	No descrita.	En un estudio in vitro se observó que eplerenona y espironolactona podrían disminuir la eficacia de abiraterona por ocasionar el efecto contrario a ésta, por lo cual podría enmascararse como resistencia clínica a abiraterona en algunos pacientes.	Modificación relevante en la farmacodinamia. A. Valorar evitar el tratamiento de abiraterona con eplerenona o espironolactona.	44

Tabla 3. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: capecitabina

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Sustratos del CYP P450 2C9: fenitoína, warfarina.	Inhibición del CYP P450 2C9 por capecitabina o sus metabolitos.	Alteración de los parámetros de coagulación y/o sangrado en pacientes tratados con capecitabina. Estas reacciones pueden manifestarse tras algunos días de tratamiento conjunto, pero pueden aparecer hasta varios meses, y en algunos casos, incluso dentro del primer mes tras finalizar el tratamiento con capecitabina. Además, se ha observado un incremento en las concentraciones plasmáticas de fenitoína.	Se ha observado en casos aislados, síntomas de intoxicación por fenitoína durante el uso concomitante de capecitabina. Parece que la interacción es dosis dependiente de capecitabina, con un período de tiempo hasta el inicio de la clínica variable, pero superior siempre a las 4 semanas.	Modificación relevante en la farmacocinética de anticoagulantes con series de casos con consecuencias clínicas. A. Aquellos pacientes que tomen anticoagulantes derivados de cumarina, o fenitoína, concomitantemente con capecitabina deben monitorizarse de forma regular. B. Valorar el empleo de heparinas de bajo peso molecular u otros antiepilepticos junto a capecitabina. C. No se han descrito interacciones con otros anticoagulantes orales, pero la novedad terapéutica que éstos suponen no hace recomendable su empleo.	30,45,46,47
Detoxificantes para tratamientos antineoplásicos: ácido folínico.	Desconocido, posible modificación de la farmacodinamia de capecitabina.	El ácido folínico tiene un efecto sobre la farmacodinamia de capecitabina y su toxicidad puede verse aumentada.	Se han observado fallecimientos por enterocolitis, diarrea y deshidratación en pacientes ancianos que recibían semanalmente ácido folínico y 5-fluoruracilo.	Modificación relevante en la farmacodinamia con series de casos con consecuencias clínicas. A. La dosis máxima tolerada de capecitabina en monoterapia empleando el régimen intermitente es de 3 g/m ² por día mientras que es de sólo 2 g/m ² por día cuando capecitabina se combina con ácido folínico (30 mg/12 h vía oral).	30, 45, 47
Antiácidos: sales de magnesio.	El cambio en el pH causa posiblemente un retardo y aumento en la disolución de capecitabina.	Pequeño aumento de las concentraciones plasmáticas de capecitabina y de un metabolito (5'-DFCR); no hubo ningún efecto sobre los 3 principales metabolitos (5'-DFUR, 5-FU y FBAL).	No descrita.	Modificación no relevante en la farmacocinética. A. No modificar tratamientos farmacológicos que contengan capecitabina y sales de magnesio.	30, 45
Interferones: interferón alfa 2A.	Desconocido.	El interferón alfa 2a tiene un efecto sobre la farmacodinamia de capecitabina y su toxicidad puede verse aumentada.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacodinamia. A. La dosis máxima tolerada de capecitabina en monoterapia empleando el régimen intermitente es de 3 g/m ² por día mientras que es de sólo 2 g/m ² por día cuando capecitabina se combina con interferón alfa 2a (3 MUl/m ² por día).	30, 45

Tabla 4. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: dasatinib

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Inhibidores del CYP P450 3A4: Antifúngicos azólicos (itraconazol, ketoconazol, voriconazol); Inhibidores de la proteasa (atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir); macrólidos (azitromicina, claritromicina, eritromicina).	Inhibición del CYP P450 3A4.	Se puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de dasatinib.	No descrita.	Modificación en la farmacocinética de relevancia no determinada. A. No se recomienda la administración sistémica de inhibidores potentes del CYP P450 3A4 en pacientes que reciban dasatinib.	19,21, 48,49
Inductores del CYP P450 3A4: dexametasona, fenitoína, Hypericum perforatum, primidona, rifampicina.	Inducción del CYP P450 3A4.	Se ha demostrado disminución de los niveles plasmáticos de dasatinib cuando se administra junto con rifampicina.	No descrita.	B. Evitar administración de dasatinib junto con inductor fuerte del CYP P450 3A4. Deben usarse medicamentos alternativos con menor potencial de inducción enzimática.	
Sustratos del CYP P450 3A4: ciclofosfamida, ciclosporina, cisaprida, cloroquina, ergotamina, estatinas, ivabradina pimozida, quinidina, tacrolimus, tamoxifeno, terfenadina, sirolimus.	Inhibición el CYP P450 3A4 por parte de dasatinib.	Se ha descrito aumento de los niveles plasmáticos de simvastatina cuando se administra junto con dasatinib.	No descrita.	C. Evitar el uso concomitante de dasatinib con tacrolimus tópico y con ivabradina. Cambiar el tratamiento o utilizar dasatinib con precaución con el resto de sustratos del CYP P450 3A4.	
Inhibidores de la glicoproteína P: ciprofloxacino, levofloxacino, norfloxacino.	Inhibición del transportador de sustancias activas.	No descrita.	Incremento del riesgo de que se produzca un aumento del intervalo QT producido por dasatinib.	Modificación en la farmacocinética de relevancia no determinada. A. No se han establecido las consecuencias clínicas de esta interacción. Se deberá tener precaución con los pacientes que presenten dicha interacción.	21
Medicamentos que alteran el pH gástrico: antiácidos, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H ₂ .	Los medicamentos que alteran el pH gastrointestinal alteran la solubilidad de dasatinib y por lo tanto su biodisponibilidad.	Disminución de los niveles plasmáticos de dasatinib cuando se administró horas después de famotidina u omeprazol, o junto con hidróxido de aluminio/magnesio.	Se ha descrito disminución de los niveles plasmáticos de dasatinib en pacientes en tratamiento con famotidina, nizatidina y lansoprazol.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. No emplear inhibidores de la bomba de protones ni anti-H ₂ en pacientes en tratamiento con dasatinib. B. Si es necesario el uso de un antiácido junto con dasatinib, se deberá tomar al menos 2 horas antes ó 2 horas después de la dosis diaria del inhibidor de la tirosin kinasa.	48-50

Tabla 5. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: erlotinib

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Inhibidores del CYP P450 3A4: antifúngicos azólicos (itraconazol, ketoconazol, voriconazol); inhibidores de la proteasa (atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir); macrólidos (claritromicina, eritromicina).	Inhibición del CYP P450 3A4.	Se ha observado un incremento en las concentraciones plasmáticas de erlotinib.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética A. Precaución cuando se combinen erlotinib con inhibidores del CYP P450 3A4. Si se observa toxicidad se deberá reducir la dosis de erlotinib.	37,38, 51,52
Inductores del CYP P450 3A4: carbamacepina, fenitoína fenobarbital, Hypericum perforatum, rifampicina.	Inducción del CYP P450 3A4.	Disminución de los niveles plasmáticos de erlotinib cuando se administra junto con rifampicina.	No descrita.	B. Evitar la administración de erlotinib junto con un inductor fuerte del CYP P450 3A4. Se debe considerar un aumento de dosis hasta 300 mg en los pacientes que requieren tratamiento concomitante con inductores potentes tales como rifampicina.	
Sustratos del CYP P450 3A4: estatinas, midazolam.	Desconocido.	Disminución de la disponibilidad oral de midazolam en el tratamiento previo o coadministrado con erlotinib. Puede aumentar el riesgo de miopatía inducida por estatinas, incluyendo rabdomiolisis.	Se ha descrito algún caso de rabdomiolisis debida a la interacción entre simvastatina y erlotinib.	Modificación relevante en la farmacocinética con series de casos con consecuencias clínicas C. Precaución al administrar estatinas metabolizadas por el CYP P450 3A4 junto con erlotinib. Rosuvastatina, pitavastatina, fluvastatina y pravastatina podrían tener menor riesgo de IF por su mínimo o nulo paso por el CYP P450 3A4.	
Medicamentos que alteran el pH gástrico: antiácidos, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H ₂ .	Los medicamentos que alteran el pH gastrointestinal pueden alterar la solubilidad de erlotinib y por lo tanto su biodisponibilidad.	Disminución de los niveles plasmáticos de erlotinib (AUC y C _{max}).	Los estudios realizados tras la comercialización de erlotinib no aclaran la relevancia clínica de la interacción. En un caso publicado, la C _{min} de erlotinib disminuye cuando pantoprazoles administrado concomitantemente a altas dosis vía parenteral pero los niveles plasmáticos se recuperan cuando se administran dosis más bajas por vía oral.	Modificación en la farmacocinética de relevancia no determinada. A. Si es necesario el uso de un antiácido junto con erlotinib, se deberá tomar al menos 4 horas antes ó 2 horas después de la dosis diaria de erlotinib. B. Se debe evitar la combinación de erlotinib con inhibidores de la bomba de protones. C. Si se considera necesario el uso de ranitidina, no tomar erlotinib al menos 2 horas antes ó 10 h horas después de la dosis de ranitidina.	37,38, 53,54
Inhibidores del CYP P450 1A2: ciprofloxacino, fluvoxamina.	Inhibición del CYP P450 1A2 por ciprofloxacino y otros inhibidores potentes.	Aumento de los niveles plasmáticos de erlotinib (AUC) y de su metabolito activo.	No descrita.	Modificación en la farmacocinética de relevancia no determinada. A. Precaución cuando se combinen erlotinib con inhibidores del CYP P450 1A2. Si se observan reacciones adversas relacionadas con dicha combinación puede reducirse la dosis de erlotinib.	37,38
Inhibidores de la glicoproteína P: ciclosporina, verapamilo	Inhibición del transportador de sustancias activas.	Se puede producir alteración de la distribución y eliminación de erlotinib.	No descrita.	Modificación en la farmacocinética con relevancia no determinada. A. No se ha determinado la relevancia clínica de esta interacción. Se deberá tener precaución con los pacientes que la presenten.	37

Tabla 6. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: fludarabina

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Inhibidor de la adenosina desaminasa: pentostatina.	Desconocido. Podría ser un efecto sumatorio de las toxicidades pulmonares de ambos fármacos, o bien una modificación en la farmacodinamia.	En un ensayo clínico en el que se asociaron estas dos sustancias, se observó una incidencia de toxicidad pulmonar severa o fatal en 4 de 6 pacientes.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacodinamia. A. No usar a la vez pentostatina y fludarabina.	11, 55
Inhibidores de la captación de adenosina: alopurinol, dipiridamol.	Desconocido. Parece que los inhibidores de la captación de adenosina disminuyen la captación de fludarabina por la célula, disminuyendo su eficacia.	Se cree que dipiridamol puede reducir la eficacia terapéutica de fludarabina.	No descrita.	Modificación en la farmacocinética de relevancia no determinada. A. Precaución al emplear ambos fármacos concomitantemente.	55

Tabla 7. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: gefitinib

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Inhibidores del CYP P450 2D6: abiraterona.	Inhibición del CYP P450 2D6 por abiraterona.	Aumento de los niveles de gefitinib.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. No emplear concomitantemente abiraterona y gefitinib. Cuando ello no sea posible, monitorizar al paciente con el fin de identificar signos de toxicidad. B. Debe considerarse un ajuste de dosis de metoprolol y otros sustratos del CYP P450 2D6, especialmente los de estrecha ventana terapéutica.	39, 41, 56
Metoprolol.	Inhibición del CYP P450 2D6 por gefitinib.	Aumento de los niveles plasmáticos de metoprolol.	No descrita.		
Inhibidores del CYP P450 3A4: Antifúngicos azólicos (ketoconazol, posaconazol, voriconazol); Inhibidores de la proteasa (atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir); macrólidos (claritromicina, eritromicina).	Inhibición del CYP P450 3A4.	Se ha observado un incremento en las concentraciones plasmáticas de gefitinib.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. Precaución cuando se combinen gefitinib con inhibidores del CYP P450 3A4. Si se observa toxicidad se deberá reducir la dosis de gefitinib.	
Inductores del CYP P450 3A4: carbamacepina, fenitoína, fenobarbital, Hypericum perforatum, rifampicina.	Inducción del CYP P450 3A4.	Disminución de los niveles plasmáticos de gefitinib cuando se administra junto con rifampicina.	No descrita.	B. Evitar la administración de gefitinib junto con un inductor fuerte del CYP P450 3A4. Se debe considerar un aumento de dosis hasta 500 mg en los pacientes que requieren tratamiento concomitante con inductores potentes.	39, 40, 57
Medicamentos que alteran el pH gástrico: antiácidos, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H ₂ .	Los medicamentos que alteran el pH gastrointestinal pueden alterar la solubilidad de gefitinib y por lo tanto su biodisponibilidad.	Disminución de los niveles plasmáticos de gefitinib (AUC y C _{max}).	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. En todos los casos se recomienda monitorizar la terapia para detectar falta de eficacia de gefitinib.	39, 40, 56

Tabla 8. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: imatinib

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Sustratos del CYP P450 2D6: metoprolol, nebivolol, tamoxifeno, tramadol.	Inhibición del CYP P450 2D6 por imatinib.	Aumento de los niveles plasmáticos de metoprolol y nebivolol y disminución de niveles de metabolitos activos de tamoxifeno y tramadol.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. Evitar el tratamiento concomitante de imatinib con metoprolol y tamoxifeno. Se recomienda vigilar al paciente que sea tratado simultáneamente con imatinib y nebivolol y tramadol.	12, 27, 28
Inhibidores del CYP P450 3A4: Antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol, voriconazol); Inhibidores de la proteasa (atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir); macrólidos (claritromicina, eritromicina).	Inhibición del CYP P450 3A4.	Se ha observado un incremento en las concentraciones plasmáticas de imatinib.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. Precaución cuando se combinen imatinib con inhibidores del CYP P450 3A4. Si se observa toxicidad se deberá reducir la dosis de imatinib.	12, 27, 28, 58-64
Inductores del CYP P450 3A4: carbamazepina, dexametasona, fenitoína, fenobarbital, Hypericum perforatum, primidona, rifampicina.	Inducción del CYP P450 3A4.	Disminución de los niveles plasmáticos de imatinib cuando se administra junto con rifampicina o fármacos antiepilépticos.	Se han publicado estudios in vitro que evalúan el mecanismo de acción de la interacción del Hypericum perforatum con medicamentos.	B. Evitar la administración de imatinib junto con un inductor fuerte del CYP P450 3A4. Se debe considerar un aumento de dosis hasta 50% en los pacientes que requieren tratamiento concomitante con inductores potentes y monitorizar la respuesta clínica del paciente.	
Sustratos del CYP P450 3A4: alfentanilo, bortezomib, budesonida, ciclosporina, clopidogrel, docetaxel, ergotamina, estatinas, everolimus, fentanilo, ivabradina, pimozida, quinidina, ranolazina, sirolimus, tacrolimus.	Posible autoinhibición del CYP P450 3A4 por parte de imatinib.	Imatinib puede aumentar los niveles plasmáticos de estos fármacos.	Se han publicado estudios del mecanismo por el cual imatinib interacciona con sustratos del CYP P450 3A4. Además se ha demostrado que imatinib no interacciona con rosuvastatina. Se ha descrito un caso de disfunción renal en paciente transplantado en tratamiento con ciclosporina que inició tratamiento con imatinib.	C. Evitar el uso concomitante de imatinib con tacrolimus tópico, con pimozida y con ivabradina. Considerar reducir la dosis oral de budesonida cuando se administra junto con imatinib así como cambiar la terapia o utilizar el imatinib con precaución con el resto de sustratos del CYP P450 3A4. Rosuvastatina, pitavastatina, fluvastatina y pravastatina podrían tener menor riesgo de IF por su mínimo o nulo paso por el CYP P450 3A4.	
Antiinflamatorios no esteroideos: ibuprofeno.	Ibuprofeno podría disminuir la actividad del transportador de imatinib al interior de las células BCR-ABL positivas.	No descrita.	Se ha descrito una posible disminución de la respuesta clínica de imatinib.	Modificación en la farmacocinética de relevancia no determinada. A. Considerar cambiar el tratamiento con ibuprofeno en pacientes que estén siendo tratados con imatinib.	12, 65,66

Tabla 9. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: lapatinib

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Sustratos del CYP P450 2C8: paclitaxel, repaglinida.	Lapatinib inhibe el CYP P450 2C8.	Aumento de los niveles plasmáticos de los sustratos de dicho citocromo.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. Evitar la administración de lapatinib con medicamentos de estrecho margen terapéutico sustratos del CYP P450 2C8.	67, 68
Inhibidores del CYP P450 3A4: Antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol, voriconazol); Inhibidores de la proteasa (atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir); macrólidos (claritromicina, eritromicina).	Inhibición del CYP P450 3A4.	Se ha observado un incremento en las concentraciones plasmáticas de lapatinib.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. Evitar la interacción de lapatinib con inhibidores fuertes del CYP P450 3A4. Si ello no fuera posible, reducir la dosis de lapatinib a 500 mg/día durante el tratamiento de ambos fármacos e incluso una semana después de finalizado el mismo.	25, 67-69
Inductores del CYP P450 3A4: carbamacepina, dexametasona, fenitoína, fenobarbital, Hypericum perforatum, rifampicina.	Inducción del CYP P450 3A4.	Disminución de los niveles plasmáticos de lapatinib cuando se administra junto con carbamacepina.	Se ha descrito que la interacción de lapatinib y dexametasona aumenta el riesgo de desarrollar hepatotoxicidad y alteraciones de la ALT.	B. Evitar la administración de lapatinib junto con un inductor fuerte del CYP P450 3A4. Se debe considerar un aumento de dosis hasta 4.500 o 5.500 mg/día según tolerancia en los pacientes que requieren tratamiento concomitante con inductores potentes.	
Sustratos del CYP P450 3A4: cisaprida, ivabradina, midazolam, pazopanib, primozida, quinidina.	Lapatinib actúa como inhibidor del CYP P450 3A4.	Aumento de los niveles plasmáticos de midazolam administrado vía oral. Ivabradina y pazopanib pueden aumentar el efecto prolongador del intervalo QT producido lapatinib.	No descrita.	C. Se debe evitar la administración concomitante de lapatinib y medicamentos de estrecho margen terapéutico que sean sustratos del CYP P450 3A4. D. No emplear ivabradina en pacientes en tratamiento con lapatinib. E. Considerar una terapia alternativa al pazopanib en pacientes en tratamiento con lapatinib.	
Medicamentos que alteran el pH gástrico: antiácidos, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H ₂ .	Los medicamentos que alteran el pH gastrointestinal superior pueden alterar la solubilidad de lapatinib y por lo tanto su biodisponibilidad.	Disminución de los niveles plasmáticos de lapatinib (AUC y C _{max}).	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. Si es necesario el uso de un antiácido junto con lapatinib, se deberá tomar al menos 4 horas antes ó 2 horas después de la dosis diaria de lapatinib. B. Se debe evitar la combinación de lapatinib con inhibidores de la bomba de protones. Si se considera necesario el uso de ranitidina, no tomar erlotinib al menos 2 horas antes ó 10 horas después de la dosis de ranitidina.	67-68

Tabla 10. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: lenalidomida

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Inhibidores del transportador glicoproteína P: ciclosporina, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, quinidina, verapamilo.	Lenalidomida es un sustrato de la Glicoproteína P1. Inhibición del metabolismo de lenalidomida por inhibidores de dicha proteína.	Posible aumento de los niveles de lenalidomida.	No descrita.	Modificación en la farmacocinética de relevancia no determinada. A. Se debe estrechar el control del paciente para valorar la seguridad del tratamiento con lenalidomida.	70,71
Digitalicos: digoxina.	La administración concomitante de 10 mg/día de lenalidomida incrementó la exposición plasmática de digoxina (0,5 mg, dosis única) en un 14%.	Posible aumento de los niveles de digoxina.	No descrita.	Modificación en la farmacocinética de digoxina no relevante. A. Se debe estrechar el control del paciente para valorar la seguridad del tratamiento con digoxina entre los tratados además con lenalidomida.	70, 71

Tabla 11. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: melfalan

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Compuestos con platino cisplatino	La toxicidad renal de los compuestos de platino podría ocasionar un incremento en la de melfalan. Se desconoce si por disminución de su excreción.	Posible aumento de la toxicidad de melfalan secundaria a alteración renal por cisplatino.	No descrita.	Modificación en la farmacocinética de relevancia no determinada. A. Monitorizar estrechamente al paciente para controlar la posible toxicidad del tratamiento.	14

Tabla 12. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: mercaptopurina

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Inmunosupresores: azatioprina.	Es metabolizado a nivel hepático a mercaptopurina. Su combinación puede causar un incremento de la toxicidad, principalmente mielosupresión.	No descrita.	Al menos, se ha detectado un caso mortal asociado al empleo concomitante de ambos fármacos.	Modificación relevante en la farmacocinética con series de casos con consecuencias clínicas. A. No utilizar azatioprina junto a mercaptopurina.	15, 74
Fármacos que inhiben la producción de ácido úrico: alopurinol.	La inhibición de la xantina oxidasa por alopurinol, enzima implicada en el efecto de primer paso hepático de mercaptopurina, podría causar una elevación de sus niveles plasmáticos de forma significativa.	No descrita.	Son múltiples los casos descritos de aumento de la toxicidad de mercaptopurina asociado a alopurinol. Se cree que el uso de la mercaptopurina administrada vía parenteral podría ser más seguro.	Modificación relevante en la farmacocinética con series de casos con consecuencias clínicas. A. Se recomienda, disminuir la dosis de mercaptopurina un 25% al administrarla junto a alopurinol, o bien estrechar el seguimiento del paciente.	15
Derivados del ácido 5-aminosalicílico (5-ASA): mesalazina, sulfasalazina.	Los derivados del 5-ASA podrían disminuir el metabolismo de los análogos de bases púricas, aumentando la toxicidad de mercaptopurina.	No descrita.	Se han observado casos de aplasia medular. Parece poco probable que la interacción tenga lugar, pues las consecuencias clínicas solamente se han observado entre los pacientes con déficit de la enzima tiopurinametiltransferasa.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. Debe establecerse un seguimiento estrecho del paciente cuando se utilicen a la vez un derivado del 5-ASA y un fármaco con estructura de base púrica.	15

Tabla 13. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: nilotinib

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Sustratos del CYP P450 2D6: metoprolol, nebivolol, tamoxifeno, tramadol.	Inhibición del CYP P450 2D6 por nilotinib.	Aumento de los niveles plasmáticos de metoprolol y nebivolol, y disminución de los niveles de metabolitos activos de tamoxifeno y tramadol.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. Evitar el tratamiento concomitante de nilotinib con metoprolol y tamoxifeno. Se recomienda vigilar al paciente que sea tratado simultáneamente con nilotinib y nebivolol o tramadol.	20, 75-77
Inhibidores del CYP P450 3A4: Antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol, voriconazol); Inhibidores de la proteasa (atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir); macrólidos (azitromicina, claritromicina, eritromicina).	Inhibición del CYP P450 3A4.	Aumento de las concentraciones plasmáticas cuando se administra junto con ketoconazol.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. No se recomienda la administración sistémica de inhibidores potentes del CYP P450 3A4 en pacientes que reciban nilotinib.	20, 75-77
Inductores del CYP P450 3A4: carbamacepina, dexametasona, fenitoína, fenobarbital, Hypericum perforatum, primidona, rifampicina.	Inducción del CYP P450 3A4.	Se ha demostrado disminución de los niveles plasmáticos de nilotinib cuando se administra junto con rifampicina.	No descrita.	B. Evitar administración de nilotinib junto con un inductor fuerte del CYP P450 3A4, deben usarse medicamentos alternativos con menor potencial de inducción enzimática.	
Sustratos del CYP P450 3A4: cloroquina, ciclosporina, cisaprida, ergotamina, midazolam, pimozida, quinidina, tamoxifeno, terfenadina.	Inhibición del CYP P450 3A4 por parte de nilotinib.	Se ha descrito aumento de los niveles plasmáticos de midazolam tras administrar una dosis única de nilotinib.	No descrita.	C. Se deberá tener precaución al administrar nilotinib junto con alguno de estos fármacos de estrecho margen terapéutico.	
Inhibidores de la glicoproteína P: colchicina, everolimus, silodosina, topotecan.	Inhibición del transportador de sustancias activas.	Probable aumento de las concentraciones plasmáticas de nilotinib.	No descrita.	Modificación en la farmacocinética de relevancia no determinada. A. No se han establecido las consecuencias clínicas de esta interacción. Se deberá tener precaución con los pacientes que presenten dicha interacción.	20, 75-76
Medicamentos que alteran el pH gástrico: antiácidos, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H2.	Los medicamentos que alteran el pH gastrointestinal pueden alterar la solubilidad de nilotinib y por lo tanto su biodisponibilidad.	Disminución de los niveles plasmáticos de nilotinib cuando se administró a pacientes que tomaban 40 mg diarios de esomeprazol.	Los artículos publicados tras la comercialización de nilotinib demuestran que esta interacción no es clínicamente significativa.	Modificación no relevante en la farmacocinética. A. Emplear con precaución inhibidores de la bomba de protones en pacientes en tratamiento con nilotinib. Si se requiere el uso de un anti-H2, administrar 10 horas antes ó 2 horas después de la dosis de nilotinib. Si es necesario el uso de un antiácido junto con nilotinib, se deberá tomar al menos 10 horas antes ó 2 horas después de la dosis diaria del inhibidor de la tiosin kinasa.	20, 75-77

Tabla 14. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: pazopanib

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Inhibidores del CYP P450 3A4: Antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol, voriconazol); Inhibidores de la proteasa (atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir); macrólidos (claritromicina, eritromicina).	Inhibición del CYP P450 3A4.	Se ha observado un incremento en las concentraciones plasmáticas de pazopanib.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. Evitar el uso concomitante de pazopanib con inhibidores del CYP P450 3A4. Si no es posible evitar la asociación, reducir la dosis de pazopanib a 400 mg diarios y prestar especial atención a las reacciones adversas ya que se puede requerir reducciones adicionales de dosis.	16, 78, 79
Inductores del CYP P450 3A4: carbamacepina, fenitoína, fenobarbital, Hypericum perforatum, rifampicina.	Inducción del CYP P450 3A4.	Rifampicina puede disminuir los niveles plasmáticos de pazopanib.	No descrita.	B. Evitar la administración de pazopanib junto con un inductor fuerte del CYP P450 3A4. Se recomienda seleccionar una medicación alternativa concomitante que no tenga capacidad o que tenga la mínima capacidad de inducción enzimática.	
Sustratos del CYP P450 3A4: estatinas, ivabradina, tacrolimus.	Desconocido.	Se han observado elevaciones de los niveles de transaminasas en pacientes que en tratamiento con pazopanib y simvastatina. Ivabradina puede aumentar el efecto prolongador del intervalo QT producido por otros fármacos.	No descrita.	C. Precaución al administrar simvastatina junto con pazopanib. Suspender el tratamiento si se desarrollan elevaciones de las transaminasas. Precaución en el tratamiento concomitante de pazopanib con otras estatinas. No emplear ivabradina ni tacrolimus tópico en pacientes en tratamiento con pazopanib.	16, 78, 79
Medicamentos que alteran el pH gástrico: antiácidos, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H2.	Los medicamentos que alteran el pH gastrointestinal superior pueden alterar la solubilidad de pazopanib y por lo tanto su biodisponibilidad.	Esomeprazol disminuye un 40% los niveles plasmáticos de pazopanib (AUC y Cmax).	La interacción omeprazol-pazopanib parece no ser clínicamente relevante.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. Se deberá evitar la administración conjunta de pazopanib con medicamentos que aumentan el pH gástrico. Si es necesario el uso de un antiácido junto con pazopanib, este se deberá tomar al menos 10 horas antes ó 2 horas después de la toma del antiácido. En caso se considerar la administración conjunta de pazopanib y un IBP administrar ambos fármacos en ausencia de alimentos, una vez al día y por la noche. Si se considera necesario el uso de un anti-H2, esta deberá administrarse de forma escalonada, es decir, tomar pazopanib al menos 10 horas antes ó 2 horas después de la dosis de anti-H2.	16, 80, 81
Inhibidores de la glicoproteína P: ciclosporina, lapatinib, verapamilo.	Inhibición del transportador de sustancias activas.	Se puede producir alteración de la distribución y eliminación de pazopanib.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. Se deberá tener precaución con los pacientes que presenten dicha interacción.	16, 80, 81

Tabla 15. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: regorafenib

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Inhibidores del CYP P450 3A4 (claritromicina, itraconazol, ketoconazol, posaconazol y voriconazol) Y UGT1A9.	Regorafenib es metabolizado a través del CYP P450 3A4 y la uridindifosfato glucuronosil transferasa (UGT1A9).	Ketoconazol provocó un aumento del 33% en el AUC, y una disminución de sus metabolitos activos M-2 y M-5 del 90%.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. Se recomienda evitar el uso de regorafenib con inhibidores potentes del CYP P450 3A4.	26, 82, 83
Inductores del CYP P450 3A4: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, Hypericum perforatum, rifampicina.	Regorafenib es metabolizado a través del CYP P450 3A4.	Rifampicina ocasionó un aumento del 50% del AUC de regorafenib, además de un aumento de 3 a 4 veces en la exposición media al metabolito activo M-5.	No descrita.	B. Se recomienda evitar el uso de regorafenib con inductores potentes del CYP P450 3A4, y seleccionar, cuando sea posible, una alternativa al inductor del citocromo CYP P450 3A4.	
Sustratos del UGT1A1: irinotecan	Competencia por la enzima uridindifosfato glucuronosil transferasa 1A1.	A los 5-7 días de suspender regorafenib, se observó como irinotecan, sustrato de la UGT1A1, tuvo un aumento el AUC de un 28%.	No descrita.	C. Se recomienda estrechar la vigilancia de los pacientes que están o han sido tratados con regorafenib y van a ser tratados con un irinotecan.	
Agentes secuestradores de sales biliares.	Regorafenib, y sus metabolitos M-2 y M-3 tienen circulación enterohepática.	Los agentes secuestradores de sales biliares, como colestiramina pueden disminuir la absorción o reabsorción y disminuir los niveles del antineoplásico.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. Se desconoce la relevancia clínica, no obstante, se recomienda evitar el uso de resinas de intercambio con regorafenib.	26, 82, 83

Tabla 16. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: sorafenib

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Inductores del CYP P450 3A4: carbamazepina, dexametasona, fenitoína, fenobarbital, Hypericum perforatum, primidona, rifampicina.	Inducción del CYP P450 3A4.	Disminución de los niveles plasmáticos de sorafenib cuando se administra junto con rifampicina o fármacos antiépilepticos.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. No utilizar inductores fuertes del CYP P450 3A4 en pacientes en tratamiento con sorafenib.	84-86

Tabla 17. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: sunitinib

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Inhibidores del CYP P450 3A4: Antifúngicos azólicos (itraconazol, ketoconazol, voriconazol); Inhibidores de la proteasa (atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir); macrólidos (azitromicina, claritromicina, eritromicina);	Inhibición del CYP P450 3A4.	Aumento de las concentraciones plasmáticas cuando se administra junto con ketoconazol.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. No se recomienda la administración sistémica de inhibidores potentes del CYP P450 3A4 en pacientes que reciban sunitinib.	23, 87, 88
Inductores del CYP P450 3A4: carbamacepina, dexametasona, fenitoína, fenobarbital, Hypericum perforatum, primidona, rifampicina.	Inducción del CYP P450 3A4.	Se ha demostrado disminución de los niveles plasmáticos de sunitinib cuando se administra junto con rifampicina.	No descrita.	B. Evitar administración de sunitinib junto con un inductor fuerte del CYP P450 3A4, deben usarse medicamentos alternativos con menor potencial de inducción enzimática.	
Inhibidores de la glicoproteína P: colchicina, everolimus, dabigatran, silodosina, topotecan.	Inhibición del transportador de sustancias activas.	Probable aumento de las concentraciones plasmáticas de sunitinib.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. No se han establecido las consecuencias clínicas de esta interacción. Se recomienda buscar una terapia alternativa a dabigatran. Se deberá tener precaución con los pacientes que presenten dicha interacción.	23

Tabla 18. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: talidomida

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Ansiolíticos, hipnóticos, antipsicóticos, antihistamínicos H1, derivados opioides, barbitúricos. Especialmente observado con: azelaína, buprenorfina, mirtazapina, oxibato, pramipexol, rotigotina, zolpidem.	Acción sinérgica de los efectos de talidomida y el ansiolítico, hipnóticos, antipsicóticos, antihistamínicos H1, derivados opioides, o barbitúricos.	La asociación de talidomida y otros fármacos depresores del SNC han mostrado un posible efecto aditivo, con aumento del riesgo de ataxia, somnolencia, depresión respiratoria, confusión, debilidad.	Se ha observado la clínica descrita en algunos pacientes tratados con benzodiazepinas, además de talidomida.	Modificación relevante en la farmacodinamia con series de casos con consecuencias clínicas. A. Se recomienda precaución cuando se utilice talidomida con otros medicamentos depresores del SNC o que pueden producir somnolencia.	17, 89-91

Tabla 19. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: tegafur

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Sustratos del CYP P450 2C9: warfarina.	Posible inhibición del CYP P450 2C9 por tegafur o sus metabolitos.	Se ha observado un aumento de la actividad de los anticoagulantes cumarínicos.	No descrita.	Modificación farmacocinética del anticoagulante de relevancia no determinada. A. Aquellos pacientes que tomen anticoagulantes derivados de cumarina concomitantemente con tegafur deben monitorizarse de forma regular para detectar alteraciones en sus parámetros de coagulación. B. Valorar el empleo de heparinas de bajo peso molecular. C. No se han descrito interacciones con otros anticoagulantes orales, pero la novedad terapéutica que éstos suponen no hace recomendable su empleo.	31
Sustratos del CYP P450 2C9: fenitoína.	Inhibición del CYP P450 2C9 por capecitabina o sus metabolitos.	Se ha observado un incremento en las concentraciones plasmáticas de fenitoína posiblemente por disminución del metabolismo hepático.	Descripción de casos clínicos publicados. Donde se ha observado en casos aislados, síntomas de intoxicación por fenitoína durante el uso concomitante de capecitabina. Parece que la interacción es dosis dependiente de capecitabina, con un periodo de tiempo hasta el inicio de la clínica variable, pero superior siempre a las 4 semanas.	Modificación relevante en la farmacocinética de fenitoína con series de casos con consecuencias clínicas. A. Se debe monitorizar regularmente a aquellos pacientes que tomen fenitoína concomitantemente con tegafur para detectar aumento de la concentración plasmática de fenitoína. B. Es recomendable valorar el empleo de fármacos anticomiciales alternativos para su administración junto a tegafur.	31
Detoxicantes para tratamientos antineoplásicos: ácido fólico.	Posible modificación de la farmacodinamia de capecitabina.	El ácido fólico tiene un efecto sobre la farmacodinamia de capecitabina y su toxicidad puede verse aumentada.	Se han observado muertes por enterocolitis, diarrea y deshidratación en pacientes ancianos que recibían semanalmente ácido fólico y 5-fluoruracilo.	Modificación relevante en la farmacodinamia con series de casos con consecuencias clínicas. A. La dosis máxima tolerada de capecitabina en monoterapia empleando el régimen intermitente es de 3 g/m ² por día mientras que es de sólo 2 g/m ² por día cuando capecitabina se combina con ácido fólico (30 mg dos veces al día por vía oral).	31, 92
Antiácidos: sales de magnesio.	El cambio en el pH causa posiblemente un retardo y aumento en la disolución de tegafur.	Pequeño aumento de las concentraciones plasmáticas de capecitabina y de un metabolito (5'-DFCR); no hubo ningún efecto sobre los 3 principales metabolitos (5'-DFUR, 5-FU y FBAL).	No descrita.	Modificación no relevante en la farmacocinética. A. No parece necesario ningún cambio en la farmacoterapia como consecuencia de esta interacción.	31, 92
Antibacterianos: imidazoles: Nitroimidazoles (Metronidazol)	Podrían aumentar los niveles de 5-FU al reducir su aclaramiento.	Teóricamente podría producirse una inhibición en la excreción de tegafur.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. Precaución ante posibles incrementos de la toxicidad de tegafur.	31

Tabla 20. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: temozolamida

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Antagonistas de los receptores H2: ranitidina.	No se ha observado modificaciones respecto a la absorción de temozolamida ni de su metabolito activo triazenoimidazol carboxamida.	Modificación no relevante del AUC, ni de la absorción, al administrar temozolamida con ranitidina en pacientes en un ensayo fase I.	No descrita.	Modificación no relevante en la farmacocinética. A. Se pueden utilizar temozolamida con antiácidos inhibidores del receptor H2.	93
Antiepilepticos: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, valproato.	Desconocido. Posible disminución del aclaramiento de temozolamida.	En un estudio en fase II se demostró una pequeña disminución del aclaramiento de temozolamida del 5% cuando se administró junto a valproato. Estadísticamente significativa, pero posiblemente sin repercusiones clínicas.	La modificación en los niveles de valproato parece ser independiente con respecto a presentaciones de liberación inmediata o retardada.	Modificación en la farmacocinética de relevancia no determinada. A. Se pueden utilizar temozolamida con los anticonvulsivantes descritos sin ser de esperar ninguna toxicidad asociada.	93-95

Tabla 21. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: topotecan

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Compuestos con platino: cis-platino, carboplatino, oxaliplatino.	Desconocido. Posible modificación en la farmacocinética de topotecan.	Cuando se administró topotecan (0,75 mg/m ² /día durante cinco días consecutivos) y cisplatino (60 mg/m ² /día en el día 1) a 13 pacientes con cáncer de ovario, se detectó un ligero aumento en AUC (12 %) y C _{max} (23 %) de topotecan en el día 5.	La interacción parece ser secuencial, dependiendo, habiéndose observado cuando el compuesto de platino se administra antes que topotecan oral. Además, con oxaliplatino se ha observado que podría haber mayor probabilidad que la interacción tenga lugar si el paciente padecía malnutrición, insuficiencia renal o más de dos regímenes de quimioterapia.	Modificación en la farmacocinética de topotecan con relevancia no determinada. A. Es recomendable estrechar el seguimiento del paciente para evitar la toxicidad hematológica como neutropenia y/o trombocitopenia.	96-98
Inhibidores del receptor H2: ranitidina.	Desconocido.	No hubo modificación de la farmacocinética cuando se coadministró con ranitidina.	No descrita.	Modificación no relevante en la farmacocinética.	97
Inhibidores del transportador glicoproteína P: ciclosporina, ketoconazol, ritonavir, saquinavir.	Inhibición de la acción de la glicoproteína P1.	Se produjo un aumento de 2-3 veces el AUC cuando se administró topotecan junto a ciclosporina.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. Hay que estrechar el control del paciente para valorar la seguridad del tratamiento con topotecan cuando se administra junto a ciclosporina o un inhibidor de la glicoproteína P. Es posible que el empleo de topotecan intravenoso minimice la interacción.	97, 98
Inhibidores de la proteína-transportadora de resistencia del cáncer de mama (BCRP/ABC G2): ciclosporina, dipiridamol, imatinib, lapatinib, pantoprazol, sirolimus, sunitinib, tacrolimus.	Topotecan es un conocido sustrato del transportador BCRP/ABC G2.	No descrita.	Se sospecha que la inhibición del BCRP es la responsable de esta interacción, aunque no se conoce el papel exacto del BCRP/ABC G2 frente a otros transportadores.	Modificación en la farmacocinética de relevancia no determinada. A. Los pacientes que tomen topotecan e inhibidores del transportador de la BCRP deben ser estrechamente monitorizados para vigilar la seguridad del tratamiento con topotecan.	98, 99

Tabla 22. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: tretinoína

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Inductores del sistema CYP P450 3A4: glucocorticoides, fenobarbital, pentobarbital, rifampicina, etc.	Posible inhibición del metabolismo de tretinoína.	No se sabe si el uso concomitante de estos medicamentos aumenta o disminuye la eficacia o toxicidad de la tretinoína.	No descrita.	Modificación en la farmacocinética de relevancia no determinada. A. Estrechar el seguimiento del paciente si es tratado conjuntamente con ambos fármacos.	100
Inhibidores del sistema CYP P450 3A4: ciclosporina, cimetidina, diltiazem, eritromicina, ketoconazol, verapamilo, etc.	Posible inducción del metabolismo de tretinoína.	No se sabe si el uso concomitante de estos medicamentos aumenta o disminuye la eficacia o toxicidad de la tretinoína.	No descrita.	B. Estrechar el seguimiento del paciente si es tratado conjuntamente con ambos fármacos.	

Tabla 23. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: vinorelbina

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Inhibidores del CYP P450 3A4: claritromicina, eritromicina (sistémica), espiramicina, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, tellitromicina, voriconazol.	Vinorelbina es sustrato del CYP P450 3A4. Se espera un incremento de su efecto terapéutico y su toxicidad.	Además, algunos inductores como itraconazol, voriconazol y posaconazol, podrían también inhibir la acción de la glicoproteína P, aumentando así aún más los niveles plasmáticos de vinorelbina. Esto también se ha observado con algunos macrólidos, especialmente claritromicina.	Se ha descrito algún caso mortal de interacción entre itraconazol y vincristina. Respecto a los antibióticos macrólidos, se ha observado en análisis retrospectivos, que pacientes tratados con claritromicina tenían una mayor incidencia de neutropenia (31,6%) que aquellos que no fueron tratados con dichos antimicrobianos (2,5%).	Modificación relevante en la farmacocinética. A. Evitar el tratamiento con vinorelbina y fármacos inhibidores del CYP P450 3A4. Emplear una alternativa farmacoterapéutica al inhibidor enzimático. Si no fuera posible, vigilar estrechamente al paciente. B. Azitromicina podría no interaccionar, o en caso de hacerlo se cree que sin relevancia clínica.	18, 101, 102
Inductores del CYP P450 3A4: rifampicina, dexametasona, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, Hypericum perforatum.	Vinorelbina es sustrato del CYP P450 3A4, se espera un decremento de su efecto terapéutico y toxicidad.			C. Evitar el tratamiento con vinorelbina y fármacos inductores del CYP P450 3A4. Emplear una alternativa farmacoterapéutica al inductor enzimático. Si no fuera posible, vigilar estrechamente al paciente.	
Antieméticos: metoclopramida, antagonistas del 5HT ₃ , aprepitant.	Ninguno	La farmacocinética de vinorelbina no se ve modificada por los fármacos antieméticos descritos.	Se ha observado que aprepitant no interaccionó con vinorelbina cuando ésta se administró de forma parenteral.	Modificación no relevante en la farmacocinética. A. Se puede utilizar vinorelbina con antieméticos sin ser necesario estrechar la vigilancia del paciente.	18, 102

Discusión

Una actividad clave en la atención farmacéutica individualizada son las intervenciones farmacéuticas para prevenir o minimizar el riesgo de toxicidad o disminución de la eficacia de los fármacos. En el caso de los antineoplásicos orales, la politerapia hace esta intervención aun más compleja⁸.

Las IF son causa frecuente de problemas en pacientes tratados con quimioterapia oral. Según Rentero Redondo y cols., un 44% de todos los pacientes tratados con antineoplásicos orales tendrían al menos 2 IF clasificadas como C, D o X por Lexi-comp^{®103}. Disponer de la información adecuada para valorar en un paciente individual el balance beneficio/riesgo de un par de fármacos sujetos a IF es de gran importancia.

Sin embargo, en el análisis de las evidencias de las IF es infrecuente encontrar disponibles modificaciones en la clínica de los pacientes que sean directamente achacables a las IF. Los datos farmacocinéticos pueden orientarnos en muchas ocasiones sobre la gravedad y/o probabilidad de una IF, no obstante, éstos suelen estar sujetos a una variabilidad interindividual importante, por lo que determinar la relevancia clínica de las IF en muchas ocasiones es de gran complejidad.

Esta revisión de las IF de los antineoplásicos orales aporta, de forma resumida, la importancia y orientación terapéutica ante cada interacción, justificada en las evidencias obtenidas desde el momento de la autorización hasta la actualidad. Supone una ayuda para detectar las IF de gravedad, facilitar la valoración del balance beneficio/riesgo, y proponer alternativas farmacoterapéuticas más seguras en la dispensación de agentes antineoplásicos orales.

Conclusiones

Existen abundantes interacciones farmacológicas potenciales que pueden afectar a la eficacia y seguridad del empleo de los antineoplásicos orales. La mayoría de ellas solamente son conocidas a través de modificaciones en la farmacocinética, sin evidencias claras sobre la aparición de clínica asociada.

Bibliografía

- Flores J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología Humana. Masson-Salvat. 5ª Edición. 2008.
- Calderon Hernandez B, Mas Morey P. Interacciones farmacológicas más frecuentes en urgencias. Rev O.F.I.L. 2013; 1: 19-36.
- Ibañez A, Alcalá M, García J, Puche E. Interacciones medicamentosas en pacientes de un servicio de medicina interna. Farm Hosp. 2008; 32: 293-7.
- Sánchez Gómez E, Sánchez del Moral R, González Rivas L. Disminución de consecuencias clínicas adversas prevenibles por interacciones farmacológicas. Aten Farm. 2010; 12: 55-63.
- García C, Pla R. Revisión de interacciones farmacológicas en un Hospital General. Farm Hosp. 2002; 2: 110-8.

- Serrano JI. Interacciones farmacológicas de los nuevos antirretrovirales. Farm Hosp. 2011; 35: 36-43.
- Resolución SC 0403/10, de 22 de diciembre de 2010 de la Dirección General del SAS, por la que se incluyen determinados medicamentos para tratamientos extrahospitalarios, en la dispensación de los Servicios de Farmacia hospitalaria, por requerir una particular vigilancia, supervisión y control. Servicio Andaluz de Salud. Junta de Andalucía.
- Documento de Consenso sobre el uso de Antineoplásicos orales. Grupo GEDEFO. Octubre 2009. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/consenso_gedefo_antineoplasicos_orales.pdf
- Lexi-Comp Online, Lexi-Interact™ Online, Hudson, Ohio: Lexi-Comp, Inc.; 2014; Disponible en: <https://online.lexi.com/crlslq/servlet/crlonline>
- Chlorambucil. Uptodate. Pharmacological interaction. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/chlorambucil-drug-information?source=search_result&search=Chlorambucil&selectedTitle=1%7E101#F149308
- Fludarabine. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/fludarabine-drug-information?source=search_result&search=Fludarabine&selectedTitle=1%7E96
- Imatinib. Uptodate. Pharmacological interaction. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/imatinib-drug-information?source=search_result&search=Imatinib&selectedTitle=1%7E125
- Lenalidomida. Uptodate. Pharmacological interaction. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/lenalidomide-drug-information?source=search_result&search=Lenalidomida&selectedTitle=1%7E74
- Melphalan. Uptodate. Pharmacological interaction. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/melphalan-drug-information?source=search_result&search=Melphalan&selectedTitle=1%7E100
- Mercaptopurine. Uptodate. Pharmacological interaction. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/mercaptopurine-drug-information?source=search_result&search=Mercaptopurine&selectedTitle=1%7E113
- Pazopanib. Uptodate. Pharmacological interaction. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/pazopanib-drug-information?source=search_result&search=Pazopanib&selectedTitle=1%7E38
- Thalidomide. FDA. Label Information. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory
- Vinorelbine. Uptodate. Pharmacological interaction. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/vinorelbine-drug-information?source=search_result&search=Vinorelbine&selectedTitle=1%7E62
- Dasatinib. Uptodate. Pharmacological interaction. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/dasatinib-drug-information?source=search_result&search=Dasatinib&selectedTitle=1%7E44
- Nilotinib. Uptodate. Pharmacological interaction. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/nilotinib-drug-information?source=search_result&search=Nilotinib&selectedTitle=1%7E24
- Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, Montemurro M, Buclin T, Decosterd LA. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. Blood. 2011; 24; 117: e75-87.
- Sorafenib. Uptodate. Pharmacological interaction. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/sorafenib-drug-information?source=search_result&search=Sorafenib&selectedTitle=1%7E89
- Sunitinib. Uptodate. Pharmacological interaction. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/sunitinib-drug-information?source=search_result&search=Sunitinib&selectedTitle=1%7E91
- Di Gion P, Kanefendt F, Lindauer A, Scheffler M, Doroshyenko O, Fuhr U, et al. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitor: focus on pyrimidines, pyridines and pyrroles. Clin Pharmacokinet. 2011; 50: 551-603.

25. Lapatinib. Uptodate. Pharmacological interaction. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/lapatinib-drug-information?source=search_result&search=lapatinib&selectedTitle=1~37
26. Stivarga. EMA. Informe EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002573/WC500149164.pdf
27. Glivec. EMA. Informe EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000406/WC500022207.pdf
28. Gleevec. FDA. Label Information. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021588s038lbl.pdf
29. Kim DW, Tan EY, Jin Y, Park S, Hayes M, Demirhan E, et al. Effects of imatinib mesylate on the pharmacokinetics of paracetamol (acetaminophen) in Korean patients with chronic myelogenous leukaemia. *Br J Clin Pharmacol.* 2011; 71: 199-206.
30. Xeloda. FDA. Label Information. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020896s026lbl.pdf
31. Tegafur. EMA. Informe EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001242/WC500104415.pdf
32. Brinix. Ficha técnica. Ministerio de Sanidad, Política social e Igualdad. Revisión Marzo 2010. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=64902&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
33. Valaciclovir STADA. Ficha técnica. Ministerio de Sanidad, Política social e Igualdad. Revisión Mayo 2011. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=70027&formato=pdf&formulario=FICHAS>
34. Baena-Cañada JM, Martínez MJ, García-Olmedo O, Jiménez-Bárceñas R, Muriel-Cueto P. Interaction between capecitabine and brivudine in a patient with breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010; 7: 55-8.
35. Rätz Bravo AE, Hofer S, Krähenbühl S, Ludwig C. Fatal drug-drug interaction of brivudine and capecitabine. *Acta Oncol.* 2009; 48: 631-3.
36. García Fernández V, Garrido Arévalo M, Labrada González E, Hidalgo Correas FJ. Interacción farmacológica mortal entre 5-fluorouracilo y brivudina. *Farmacia Hospitalaria.* 2013; 37: 72-3.
37. Tarceva. EMA. Informe EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000618/WC500033994.pdf
38. Tarceva. FDA. Label Information. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021743s017lbl.pdf
39. Iressa. EMA. Informe EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001016/WC500036358.pdf. Consultado el 17/05/2013.
40. Iressa. FDA. Label Information. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/021399s008lbl.pdf
41. Zytiga. EMA. Informe EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf Consultado el 09/05/2013
42. Zytiga. FDA. Label Information. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020379s004lbl.pdf
43. Chi KN, Tolcher A, Lee P, Rosen PJ, Kollmannsberger CK, Papadopoulos KP et al. Effect of abiraterone acetate plus prednisone on the pharmacokinetics of dextromethorphan and theophylline in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Chemother Pharmacol.* 2013; 71: 237-44.
44. Richards J, Lim AC, Hay CW, Taylor AE, Wingate A, Nowakowska K et al. Interactions of abiraterone, eplerenone, and prednisolone with wild-type and mutant androgen receptor: a rationale for increasing abiraterone exposure or combining with MDV3100. *Cancer Res.* 2012; 72: 2176-82.
45. Xeloda. EMA. Informe EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000316/WC500058151.pdf
46. Giunta G. Adverse Interaction between Capecitabine and Warfarin Resulting in Altered Coagulation Parameters: A Review of the Literature Starting from a Case Report. *Case Rep Med.* 2010; 4: 26804.
47. Privitera M, de Los Ríos la Rosa F. Capecitabine-phenytoin interaction is dose dependent with an unexpected time course. *Anticancer Drugs.* 2011; 22: 1027-9.
48. Sprycel. EMA. Informe EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000709/WC500056998.pdf
49. Sprycel. FDA. Label Information. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021986s013lbl.pdf
50. Takahashi N, Miura M, Niioka T, Sawada K. Influence of H2-receptor antagonists and proton pump inhibitors on dasatinib pharmacokinetics in Japanese leukemia patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012; 69: 999-1004.
51. Veeraputhiran M, Sundermeyer M. Rhabdomyolysis resulting from pharmacologic interaction between erlotinib and simvastatin. *Clin Lung Cancer* 2008; 9: 232-4.
52. Erlotinib. Drug information: Drug interactions. Uptodate. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/erlotinib-drug-information?source=search_result&search=Erlotinib&selectedTitle=1%7E63
53. Duong S, Leung M. Should the concomitant use of erlotinib and acid-reducing agents be avoided? The drug interaction between erlotinib and acid-reducing agents. *J Oncol Pharm Pract.* 2011; 17: 448-52.
54. Ter Heine R, Fanggiday JC, Lankheet NA, Beijnen JH, Van Der Westerlaken MM, Staaks GH et al. Erlotinib and pantoprazole: a relevant interaction or not? *Br J Clin Pharmacol.* 2010
55. Beneflur. Ficha técnica del medicamento. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=60616&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
56. Gefitinib. Uptodate. Pharmacological interaction. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/gefitinib-drug-information?source=search_result&search=Gefitinib&selectedTitle=1%7E48
57. Chhun S, Vwerstuyft C, Rizzo-Padoin N, Simoneau G, Bequemont L, Peretti I et al. Gefitinib-phenytoin interaction is not correlated with the C-erythromycin breath test in healthy male volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2009; 68: 226-37.
58. Na DH, Ji HY, Park EJ, Kim MS, Liu KH, Lee HS. Evaluation of metabolism-mediated herb-drug interactions. *Arch Pharm Res.* 2001; 34: 1829-42.
59. Di Gion P, Kanefendt F, Lindauer A, Scheffler M, Doroshenko O, Fuhr U et al. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitor: focus on pyrimidines, pyridines and pyrroles. *Clin Pharmacokinet.* 2011; 50: 551-603.
60. Filppula AM, Laitila J, Neuvonen PJ, Backman JT. Potent mechanism-based inhibition of CYP P450 3A4 by imatinib explains its liability to interact with CYP P450 3A4 substrates. *Br J Pharmacol.* 2012; 165: 2787-98.
61. Bergman E, Hedeland M, Bondesson U, Lennernäs H. The effect of acute administration of rifampicin and imatinib on the enterohepatic transport of rosuvastatin in vivo. *Xenobiotica.* 2010; 40: 558-68.
62. Blake SJ, Hughes TP, Lyons AB. Drug-interaction studies evaluating T-cell proliferation reveal distinct activity of dasatinib and imatinib in combination with cyclosporine A. *Exp Hematol.* 2012; 40: 612-21.
63. Mulder KE, Egorin MJ, Sawyer MB. Renal dysfunction in a renal transplant patient treated concurrently with cyclosporine and imatinib. *Invest New Drugs.* 2012; 30: 2400-2.
64. Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, Montemurro M, Buclin T, Decosterd LA. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. *Blood.* 2011; 117: e75-87.
65. Kim DW, Tan EY, Jin Y, Park S, Hayes M, Demirhan E et al. Effects of imatinib mesylate on the pharmacokinetics of paracetamol (acetaminophen) in Korean patients with chronic myelogenous leukaemia. *Br J Clin Pharmacol.* 2011; 71: 199-206.
66. Wang J, Hughes TP, Kok CH, Saunders VA, Frede A, Groot-Obbink K et al. Contrasting effects of diclofenac and ibuprofen on active imatinib uptake into leukaemic cells. *Br J Cancer* 2012; 106: 1772-8.

67. Tyverb. EMA. Informe EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000795/WC500044957.pdf
68. Tyverb. FDA. Label Information. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022059s013lbl.pdf
69. Teo YL, Saetaew M, Chanthawong S, Yap YS, Chan EC, Ho HK et al. Effect of CYP P450 3A4 inducer dexamethasone on hepatotoxicity of lapatinib: clinical and in vitro evidence. *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 133: 703-11.
70. Revlimid. EMA. Informe EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf
71. Takahashi N, Miura M, Kameoka Y, Abumiya M, Sawada K. Drug interaction between lenalidomide and itraconazole. *Am J Hematol.* 2012; 87: 338-9.
72. Revlimid. FDA. Label Information. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021880s029s033lbl.pdf
73. ISMP Medication Safety Alert, Institute for Safe Medication Practices, Huntingdon Valley, PA, 2006; 11: 2-3.
74. Tasigna. EMA. Informe EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000798/WC500034394.pdf
75. Tasigna. FDA. Label Information. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/022068s018lbl.pdf
76. Yin OQ, Rudoltz M, Galetic I, Filian J, Krishna A, Zhou W, et al. Effects of yogurt and applesauce on the oral bioavailability of nilotinib in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2011; 51: 1580-6.
77. Votrient. EMA. Informe EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001141/WC500094272.pdf
78. Votrient. FDA. Label Information. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022465s013lbl.pdf
79. Xu CF, Xue Z, Bing N, King KS, McCann LA, de Souza PL et al. Concomitant use of pazopanib and simvastatin increases the risk of transaminase elevations in patients with cancer. *Ann Oncol.* 2012; 23: 2470-1.
80. Goh BC, Reddy NJ, Dandamudi UB, Laubscher KH, Peckham T, Hodge JP et al. An evaluation of the drug interaction potential of pazopanib, an oral vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, using a modified Cooperstown 5+1 cocktail in patients with advanced solid tumors. *Clin Pharmacol Ther.* 2010; 88: 652-9.
81. Stivarga. FDA. Label Information. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/203085lbl.pdf
82. Stivarga. Uptodate. Pharmacological interaction. Disponible en <http://www.uptodate.com/home>
83. Nexavar. EMA. Informe EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf
84. Nexavar. FDA. Label Information. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021923s014lbl.pdf
85. Moretti LV, Montalvo RO. Elevated International Normalized Ratio associated with concurrent use of sorafenib and warfarin. *Am J Health Syst Pharm.* 2009; 66: 2123-5.
86. Sutent. EMA. Informe EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000687/WC500057737.pdf
87. Sutent. FDA. Label Information. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021938s021s022s023lbl.pdf
88. Thalidomide. EMA. Informe EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000823/WC500037050.pdf
89. Yap KY, Tay WL, Chui WK, Chan A. Clinically relevant drug interactions between anticancer drugs and psychotropic agents. *Eur J Cancer Care.* 2011; 20: 6-32.
90. Thalidomida. Uptodate. Pharmacological interaction. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/thalidomide-drug-information?source=search_result&search=Thalidomida&selectedTitle=1%7E148
91. Tsuda A, Fujiyama J, Miki A, Hori S, Ohtani H, Sawada Y. The first case of phenytoin intoxication associated with the concomitant use of phenytoin and TS-1, a combination preparation of tegafur, gimeracil, and oteracil potassium. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008; 62: 427-32.
92. Temodal. EMA. Informe EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000229/WC500035621.pdf
93. Temodal. FDA. Label Information. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021029s021,022277s005lbl.pdf
94. Temozolomida. Uptodate. Pharmacological interaction. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/temozolomide-drug-information?source=search_result&search=temozolomida&selectedTitle=1%7E66
95. Hycamtin. EMA. Informe EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000123/WC500051542.pdf
96. Hycamtin. FDA. Label Information. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020981s005lbl.pdf
97. Topotecan. Uptodate. Pharmacological interaction. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/topotecan-drug-information?source=search_result&search=Topotecan&selectedTitle=1%7E36
98. Gupta A, Dai Y, Vethanayagam RR, Hebert MF, Thummel KE, Unadkat JD et al. Cyclosporin A, tacrolimus and sirolimus are potent inhibitors of the human breast cancer resistance protein (ABCG2) and reverse resistance to mitoxantrone and topotecan. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2006; 58: 374-83.
99. Vesanoid. Ficha técnica. Ministerio de Sanidad, Política social e Igualdad. Revisión Septiembre 2011. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=65396&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
100. Navelbine. Ficha técnica del medicamento. AEMPS. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=65979&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
101. Yano R, Tani D, Watanabe K, Tsukamoto H, Igarashi T, Nakamura T et al. Evaluation of potential interaction between vinorelbine and clarithromycin. *Ann Pharmacother.* 2009; 43: 453-8.
102. Aapro MS, Walko CM. Aprepitant: drug-drug interactions in perspective. *Ann Oncol.* 2010; 21: 2316-23.
103. Rentero Redondo L, Garrido Almegeiras MR, Pérez Puente P, Rivero Cava S, Martín Cillero T, Gómez Espárrago M. Análisis de interacciones medicamentosas entre el tratamiento oncológico oral y la medicación domiciliaria. *Abst N° 952 Farm Hosp.* 2013; (Suppl. 1): 65-499.



REVISIONES

Actualización del uso de fármacos durante el embarazo: categorías de riesgo

M. Gallego Úbeda, L. Delgado Téllez de Cepeda, M.^a de los A. Campos Fernández de Sevilla, A. de Lorenzo Pinto y F. Tutau Gómez

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario del Henares. Coslada. Madrid.

Resumen

Objetivo: Revisar la categoría de riesgo de los medicamentos durante el embarazo y establecer el grado de concordancia entre los dos sistemas de clasificación más empleados: FDA (Food and Drug Administration) y ACPM (advisory Committee on Prescription Medicines).

Métodos: Se seleccionaron los fármacos de prescripción más frecuente durante el embarazo y se buscó su categoría de riesgo en el embarazo de acuerdo con la FDA y el ACPM. Se estableció el grado de concordancia para ambos sistemas de clasificación.

Resultados: se revisó un total de 270 medicamentos. 260 fármacos tenían una categoría para el embarazo según la FDA y 245 en el sistema ACPM. 232 fármacos tenían una categoría para el embarazo definida por ambas clasificaciones (FDA y ACPM). Encontramos que el 70,2% de ellos estaban en la misma categoría.

Conclusiones: Las discrepancias encontradas entre ambos sistemas de categorización pueden generar confusión a la hora de la prescripción y conocer las advertencias de seguridad de los medicamentos durante el embarazo, lo cual puede limitar su utilidad. Sería deseable que se hiciesen más estudios tras el registro de los fármacos para obtener más información que podría ayudar al empleo de fármacos seguros durante el embarazo y minimizar las discrepancias entre ambos sistemas de categorización.

PALABRAS CLAVE

Embarazo; Categoría para el embarazo; Malformaciones fetales humanas

Farm Hosp. 2014;38(4):364-378

An update in drug use during pregnancy: risk classification

Abstract

Objective: To review medicines pregnancy category and establish the degree of conformity between the two systems more used: FDA (Food and Drug Administration) and ACPM (advisory Committee on Prescription Medicines).

Methods: drugs used in most frequent pathologies during pregnancy have been selected and found its pregnancy category according to FDA and ACPM. The degree of conformity has been established between both categorisation systems.

Results: a total of 270 medicines were reviewed. 260 drugs had pregnancy category by FDA and 245 by ACPM system. 232 drugs had pregnancy category defined by both classifications (FDA and ACPM). We found 70,2% of them in the same pregnancy category.

Conclusions: The discrepancies found in both pregnancy categorisation systems can be confused in order to prescribe and know its safety statement of medicines during pregnancy which can limits its utility. It would be desirable more studies after medicines registered to get more information which could help to use safety drugs during pregnancy and minimize discrepancies between both pregnancy categorisation systems.

KEYWORDS

Pregnancy; Pregnancy category; Human fetal malformations

Farm Hosp. 2014;38(4):364-378

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mgallegoubeda@hotmail.com (Marta Gallego Úbeda).

Introducción

La gestación es una etapa en la que la madre va a estar expuesta a multitud de cambios fisiológicos y farmacocinéticos los cuales pueden provocar que cualquier proceso, que en otra situación no tendría ninguna implicación, durante esta etapa puede repercutir de manera importante tanto en la gestante como en el feto¹. Por lo tanto, el embarazo puede representar un problema terapéutico único en el que hay dos seres vivos involucrados, la madre y el feto. Una determinada actitud terapéutica beneficiosa para la madre puede suponer un problema o riesgo para el feto².

El consumo de fármacos durante el embarazo es frecuente, ya sea por prescripción médica o por automedicación. Los analgésicos, antieméticos, vitaminas, antibióticos etc, son los fármacos que preferentemente más se consumen^{3,4}.

En el año 1991, la Organización Mundial de la Salud (OMS) promovió un estudio de utilización de fármacos durante el embarazo en el que participaron 22 países. Se observó que el 86% de las gestantes recibían un promedio de 2.9 medicamentos⁵. A nivel nacional y en ese mismo año, un estudio multicéntrico detectó que el 92,4% de las gestantes recibía algún medicamento en el embarazo (45% tres o más fármacos)⁶.

En 1996-1997 el Proyecto Pegasus (Alemania) comprobó que el 84% de las mujeres había recibido al menos un medicamento durante el embarazo (59% por prescripción médica, 14% por automedicación, resto se desconoce)⁷.

Estos datos se han reproducido en estudios recientes realizados en otros países⁸.

Aun teniendo en cuenta esta problemática, el consumo de fármacos durante el embarazo en determinadas situaciones es esencial y beneficioso y tiene como objeto asegurar la salud tanto de la madre como del feto. Desafortunadamente existe poca experiencia acerca del uso y de los efectos adversos de la mayoría de los fármacos durante el periodo de gestación, además de que en ciertos casos la accesibilidad a la información disponible resulta dificultosa.

Existen diversos países (EEUU, Australia y Suecia) que han creado sistemas de clasificación de riesgo para informar y advertir sobre el consumo de fármacos durante el periodo gestacional. Sin embargo, estas clasificaciones han dado lugar en ocasiones afirmaciones ambiguas que a menudo son difíciles de interpretar y de utilizar con precisión⁸.

Por lo tanto, a la hora de prescribir un medicamento a una mujer en periodo de gestación, es necesario realizar un minucioso análisis del balance beneficio-riesgo, teniendo en cuenta que cualquier medicamento suministrado puede tener efectos indeseables sobre el embrión o el feto, desde la concepción hasta el nacimiento.

Material y métodos

Se seleccionaron aquellos grupos terapéuticos de fármacos que podían estar implicados en las patologías que, con mayor frecuencia, suceden durante el embarazo⁹.

Se otorgó a los principios activos una categoría de riesgo mediante la utilización de dos de los sistemas de clasificación más ampliamente conocidos (Tabla 1): FDA (Food and Drug Administration) y ACPM (Advisory Committee on Prescription Medicines). La búsqueda de la categoría de riesgo se realizó mediante la consulta de bases de datos como Micromedex¹⁰ y la página web de ACPM¹¹. Información adicional se obtuvo de la ficha técnica del medicamento^{12,13}.

Se calculó el grado de concordancia entre los dos sistemas de clasificación (el cálculo se realizó con aquellos principios activos que poseen categoría de riesgo en ambos sistemas). Se consideraron concordantes las siguientes posibilidades: A = A, B = B1 y B2, C = B3 y C, D = D, X = X.

Resultados

Los resultados se exponen en la tabla 2.

Se revisaron 270 principios activos. 260 con categoría de riesgo por la FDA, 245 por la ACPM y 232 por ambos, existiendo coincidencia en la categoría asignada en el 70,2% de los casos.

Discusión

Según el análisis clínico-epidemiológico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas) entre 1980 y 2009, del total de niños estudiados (2.561.162) el 1,5% (38.503) sufrieron defectos congénitos detectados en los tres primeros días de vida¹⁴.

En general, la mayoría de los defectos congénitos son de causa desconocida, siendo la exposición a sustancias químicas, entre las que se encuentran los fármacos, la causa que produce malformaciones en menos del 1% de los casos¹⁵.

La evaluación del tiempo de exposición al fármaco, la dosis, así como la frecuencia con que se administra son factores a considerar. Los agentes teratógenos poseen un umbral por debajo del cual no se producen efectos adversos. Por el contrario casi todas las exposiciones pueden ser perjudiciales para el feto si la dosis es suficientemente alta, aunque solo sea a través de la toxicidad causada en la madre. Por otro lado, las variaciones interindividuales deben de ser tenidas en cuenta. La teratogenicidad viene influenciada por los genotipos maternos y fetales pudiendo desembocar en diferencias a nivel de la sensibilidad celular, unión a receptores, transporte a través de la placenta, metabolismo, distribución etc, de tal manera que una misma dosis durante un mismo periodo gestacional puede provocar una amplia gama de resultados. Ej: tras una exposición similar a fenitoina más de la mitad de los neonatos no se ven afectados, un tercio presentan anomalías congénitas y el 5% presentan el síndrome de hidantoina fetal¹⁵.

Tabla 1. Clasificación del riesgo FDA y ACPM^{1,15}

Categoría	Descripción FDA	Descripción ACPM
A	Estudios no controlados no han demostrado riesgo para el feto durante el primer trimestre del embarazo (no existen evidencias de riesgo en trimestres posteriores). Riesgo remoto de daño fetal.	Fármacos administrados a un gran número de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil. NO se ha observado aumento probado de la frecuencia de malformaciones u otro efecto dañino, directo o indirecto, sobre el feto.
B	Estudios de reproducción en animales no han demostrado riesgo para el feto. No existen estudios controlados en embarazadas. Se acepta su uso durante el embarazo.	B1: Fármacos administrados a un número limitado de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil. No se ha observado aumento de la frecuencia de malformaciones u otro efecto dañino, directo o indirecto, sobre el feto. Estudios en animales no han evidenciado un incremento en la aparición de daño fetal. B2: Fármacos administrados a un número limitado de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil. No se ha observado aumento de la frecuencia de malformaciones u otro efecto dañino, directo o indirecto, sobre el feto. Estudios en animales son inadecuados o insuficientes pero los datos disponibles no han evidenciado un incremento en la aparición de daño fetal. B3: Fármacos administrados a un número limitado de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil. No se ha observado aumento de la frecuencia de malformaciones u otro efecto dañino, directo o indirecto, sobre el feto. Estudios en animales han evidenciado un incremento en la aparición de daño fetal. El significado de estos datos en humanos es incierto.
C	Estudios de reproducción en animales han demostrado efectos adversos en el feto. No existen estudios controlados en embarazadas. Su utilización debe realizarse valorando la relación beneficio/riesgo.	Fármacos, que debido a su efecto farmacológico, han causado o son sospechosos de causar efectos dañinos en el feto humano o neonato sin causar malformaciones. Estos efectos pueden ser reversibles.
D	Existe evidencia positiva de daño fetal en humanos pero existen ocasiones en las que el beneficio puede superar a los riesgos. Utilizar si no existencia de alternativa.	Fármacos que han causado, son sospechosos de que cause o se espera que causen un incremento de malformaciones en el feto humano o daños irreversibles. Estos fármacos también pueden producir efectos adversos.
X	Estudios en animales y humanos han demostrado anomalías fetales y/o existe evidencia positiva de daño fetal en humanos. El riesgo potencial supera claramente los posibles beneficios. Contraindicado durante el embarazo.	Fármacos que debido al alto riesgo de daño permanente en el feto no deben de utilizarse durante el embarazo o ante una posibilidad del mismo.

Con el objeto de proporcionar información de la utilización de los fármacos durante el embarazo las diversas agencias reguladoras establecen directrices para llevar a cabo la evaluación de medicamentos en la reproducción humana y su riesgo, de tal manera que finalmente se puedan emitir una serie de recomendaciones o llevar a cabo una clasificación del riesgo.

Entre los sistemas de clasificación del riesgo cabe destacar los establecidos por:

- **FDA:** cinco letras en orden creciente de riesgo estimado (A, B, C, D y X). Sistema ampliamente criticado por los expertos siendo en ocasiones calificado de confuso, simple y de no ser un reflejo de nuevos estudios y conocimientos médicos¹⁶ (Tabla 1).

Los fármacos incluidos en la categoría A son considerados usualmente seguros en el embarazo, y los de la categoría X están contraindicados. Sin embargo, que un medicamento esté catalogado como C no significa que sea más seguro que uno catalogado como D. (la categoría C actuaría como un «cajón de sastre»). En este sis-

tema de clasificación, al igual que en otros, se obvia el periodo de exposición al fármaco además hay que tener en cuenta que los estudios en animales son orientativos, pero no extrapolables a la especie humana¹⁷.

La FDA puso de manifiesto la necesidad de establecer cambios en las fichas técnicas de los medicamentos con el objetivo de mejorar la calidad de la información sobre el efecto de los fármacos durante el embarazo. En Mayo de 2008, propuso sustituir este sistema de clasificación por un nuevo formato que proporcionara una información más detallada sobre el riesgo para la madre, el desarrollo del feto y lactancia, así como una discusión acerca de los riesgos que incluya información sobre los registros de exposición durante el embarazo¹⁶.

Esta propuesta de cambio permitiría a los profesionales sanitarios obtener una mejor información a la hora de tomar decisiones durante la prescripción de fármacos en el embarazo y lactancia, así como proporcionar una información más adecuada a las mujeres que se encuentren en estas dos situaciones¹⁸.

Tabla 2. Clasificación de principios activos por categoría de riesgo según FDA/ACPM^{10,11,13}. B1R: relación beneficio mayor que riesgo; NR: No recomendado; CI: contraindicado; FE: Falta de evidencia; D máx.: Dosis máxima; EA: Estudios en animales; AP: Atraviesa la placenta

Clasificación terapéutica	Recomendación/Observaciones											
	A	B	C	D	X	ND						
TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO	FDA											
	A	B	C	D	X	ND						
	ACPM											
Antiácidos solos: almagato.	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND				
Antiflatulentos solos: simeticona.	FDA											
	A	B	C	D	X	ND						
	ACPM											
Antagonistas H2: famotidina, ranitidina.	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND				
	FDA											
	A	B	C	D	X	ND						
Inhibidores de la bomba de protones: esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol.	ACPM											
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND				
	FDA											
Prostaglandinas: misoprostol	A	B	C	D	X	ND						
	ACPM											
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND				
Protectores de la mucosa gástrica: sucralfato.	FDA											
	A	B	C	D	X	ND						
	ACPM											
Antieméticos de uso general: tietilperazina.	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND				
	FDA											
	A	B	C	D	X	ND						
Medicamentos contra vómitos por radiaciones y/o quimioterapia: ondansetron, palonosetron, aprepitant, fosaprepitant, granisetron.	ACPM											
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND				
	FDA											
Medicamentos contra vómitos por radiaciones y/o quimioterapia: ondansetron, palonosetron, aprepitant, fosaprepitant, granisetron.	A	B	C	D	X	ND						
	ACPM											
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND				

De elección. No utilizar altas dosis ni de manera crónica.

Falta de absorción digestiva por parte de la madre, no existe evidencia de daño.

Ranitidina: No se ha observado teratogenicidad. Evitar administración, especialmente en los tres primeros meses. Famotidina: NR. Utilizar solo si el B > R.

Precaución. No utilizar a no ser que sea estrictamente necesario. Lansoprazol y rabeprazol: NR. Omeprazol: C (FDA), alcanza concentraciones en el feto similares a las del plasma.

CI. Puede inducir contracciones, sangrado uterino y aborto.

EA: no han demostrado teratogenicidad. Precaución.

Utilizar solo si B > R. Riesgo de ictericia y extrapiramidalismo.

No utilizar a no ser que sea estrictamente necesario. Ondansetron: Durante el 1er trimestre puede alcanzar concentraciones medias en el feto del 41% de la concentración plasmática materna.

Tabla 2. Clasificación de principios activos por categoría de riesgo según FDA/ACPM^{10,11,13}. B/R: relación beneficio mayor que riesgo; NR: No recomendado; CI: contraindicado; FE: Falta de evidencia; D máx.: Dosis máxima; AP: Atraviesa la placenta (cont.)

Clasificación terapéutica	Recomendación/Observaciones									
	A	B	C	D	X	ND				
Medicamentos contra vómitos del embarazo: succinato de doxilamina + clorhidrato de piridoxina.	FDA									
	A	B	C	D	X	ND				
	ACPM									
Medicamentos contra el mareo cinético: dimenhidrinato.	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND		
	FDA									
	A	B	C	D	X	ND				
Procinéticos: ortopramidas y similares: metoclopramida, domperidona.	ACPM									
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND		
	FDA									
Laxantes incrementadores del bolo intestinal: plantago ovata.	A	B	C	D	X	ND				
	ACPM									
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND		
Laxantes por vía rectal: bisacodilo rectal, glicerol rectal.	FDA									
	A	B	C	D	X	ND				
	ACPM									
Laxantes osmóticos orales o salinos: Macrogol 4000 (Polietilenglicol 4000).	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND		
	FDA									
	A	B	C	D	X	ND				
Otros laxantes: lactitol, lactulosa.	ACPM									
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND		
	FDA									

Uso aceptado. Succinato de doxilamina 10 mg + clorhidrato de piridoxina 10 mg. Posología: 1 cápsula c/8 h. Dosis máxima: 7 cápsulas/día. Usar como alternativa antihistamínicos H1 (meclozina, dimenhidrinato, difenhidramina).

No utilizar a no ser que sea estrictamente necesario. Posible aumento de actividad uterina y del riesgo de parto prematuro.

Valorar relación B/R. Metoclopramida: Controlar sedación y distonía en recién nacido. Domperidona: B2 (ACPM).

Uso aceptado. De elección.

Valorar relación B/R. Bisacodilo rectal: se absorbe en pequeña cantidad. Glicerol rectal: C/ND. Bisacodilo: ND/A.

Precaución. Exposición sistémica insignificante, no se prevé ningún efecto.

Precaución. FE. Lactitol (ND/ND): No utilizar durante el 1^{er} trimestre a no ser que sea necesario. Lactulosa (B/ND): Valorar B/R. Escasa absorción.

Tabla 2. Clasificación de principios activos por categoría de riesgo según FDA/ACPM^{10,11,13}. B/R: relación beneficio mayor que riesgo; NR: No recomendado; CI: contraindicado; FE: Falta de evidencia; D máx.: Dosis máxima; EA: Estudios en animales; AP: Atraviesa la placenta (cont.)

Clasificación terapéutica	Recomendación/Observaciones																																																								
Antidiarreicos inhibidores de la motilidad: loperamida.	<table border="1"> <tr><td>A</td><td>B</td><td>C</td><td>D</td><td>X</td><td>ND</td></tr> <tr><td colspan="6">FDA</td></tr> <tr><td colspan="6">ACPM</td></tr> <tr><td>A</td><td>B1</td><td>B2</td><td>B3</td><td>C</td><td>D</td><td>X</td><td>ND</td></tr> <tr><td colspan="8">FDA</td></tr> <tr><td>A</td><td>B</td><td>C</td><td>D</td><td>X</td><td>ND</td></tr> <tr><td colspan="8">ACPM</td></tr> <tr><td>A</td><td>B1</td><td>B2</td><td>B3</td><td>C</td><td>D</td><td>X</td><td>ND</td></tr> </table>	A	B	C	D	X	ND	FDA						ACPM						A	B1	B2	B3	C	D	X	ND	FDA								A	B	C	D	X	ND	ACPM								A	B1	B2	B3	C	D	X	ND
A	B	C	D	X	ND																																																				
FDA																																																									
ACPM																																																									
A	B1	B2	B3	C	D	X	ND																																																		
FDA																																																									
A	B	C	D	X	ND																																																				
ACPM																																																									
A	B1	B2	B3	C	D	X	ND																																																		
Insulina aspart, insulina cristalina (rápida o regular), insulina detemir, insulina glargina, insulina glulisina, insulina isofánica, insulina lispro e insulina lispro prtoamina.	<table border="1"> <tr><td>A</td><td>B</td><td>C</td><td>D</td><td>X</td><td>ND</td></tr> <tr><td colspan="6">FDA</td></tr> <tr><td colspan="6">ACPM</td></tr> <tr><td>A</td><td>B1</td><td>B2</td><td>B3</td><td>C</td><td>D</td><td>X</td><td>ND</td></tr> <tr><td colspan="8">FDA</td></tr> <tr><td>A</td><td>B</td><td>C</td><td>D</td><td>X</td><td>ND</td></tr> <tr><td colspan="8">ACPM</td></tr> <tr><td>A</td><td>B1</td><td>B2</td><td>B3</td><td>C</td><td>D</td><td>X</td><td>ND</td></tr> </table>	A	B	C	D	X	ND	FDA						ACPM						A	B1	B2	B3	C	D	X	ND	FDA								A	B	C	D	X	ND	ACPM								A	B1	B2	B3	C	D	X	ND
A	B	C	D	X	ND																																																				
FDA																																																									
ACPM																																																									
A	B1	B2	B3	C	D	X	ND																																																		
FDA																																																									
A	B	C	D	X	ND																																																				
ACPM																																																									
A	B1	B2	B3	C	D	X	ND																																																		
Sulfonilureas: clorpropamida, glibenclamida, gliclazida, glimepirida, glicpizida.	<table border="1"> <tr><td>A</td><td>B</td><td>C</td><td>D</td><td>X</td><td>ND</td></tr> <tr><td colspan="6">FDA</td></tr> <tr><td colspan="6">ACPM</td></tr> <tr><td>A</td><td>B1</td><td>B2</td><td>B3</td><td>C</td><td>D</td><td>X</td><td>ND</td></tr> <tr><td colspan="8">FDA</td></tr> <tr><td>A</td><td>B</td><td>C</td><td>D</td><td>X</td><td>ND</td></tr> <tr><td colspan="8">ACPM</td></tr> <tr><td>A</td><td>B1</td><td>B2</td><td>B3</td><td>C</td><td>D</td><td>X</td><td>ND</td></tr> </table>	A	B	C	D	X	ND	FDA						ACPM						A	B1	B2	B3	C	D	X	ND	FDA								A	B	C	D	X	ND	ACPM								A	B1	B2	B3	C	D	X	ND
A	B	C	D	X	ND																																																				
FDA																																																									
ACPM																																																									
A	B1	B2	B3	C	D	X	ND																																																		
FDA																																																									
A	B	C	D	X	ND																																																				
ACPM																																																									
A	B1	B2	B3	C	D	X	ND																																																		
Meglitinidas: repaglinida.	<table border="1"> <tr><td>A</td><td>B</td><td>C</td><td>D</td><td>X</td><td>ND</td></tr> <tr><td colspan="6">FDA</td></tr> <tr><td colspan="6">ACPM</td></tr> <tr><td>A</td><td>B1</td><td>B2</td><td>B3</td><td>C</td><td>D</td><td>X</td><td>ND</td></tr> <tr><td colspan="8">FDA</td></tr> <tr><td>A</td><td>B</td><td>C</td><td>D</td><td>X</td><td>ND</td></tr> <tr><td colspan="8">ACPM</td></tr> <tr><td>A</td><td>B1</td><td>B2</td><td>B3</td><td>C</td><td>D</td><td>X</td><td>ND</td></tr> </table>	A	B	C	D	X	ND	FDA						ACPM						A	B1	B2	B3	C	D	X	ND	FDA								A	B	C	D	X	ND	ACPM								A	B1	B2	B3	C	D	X	ND
A	B	C	D	X	ND																																																				
FDA																																																									
ACPM																																																									
A	B1	B2	B3	C	D	X	ND																																																		
FDA																																																									
A	B	C	D	X	ND																																																				
ACPM																																																									
A	B1	B2	B3	C	D	X	ND																																																		
Biguanidas: metformina.	<table border="1"> <tr><td>A</td><td>B</td><td>C</td><td>D</td><td>X</td><td>ND</td></tr> <tr><td colspan="6">FDA</td></tr> <tr><td colspan="6">ACPM</td></tr> <tr><td>A</td><td>B1</td><td>B2</td><td>B3</td><td>C</td><td>D</td><td>X</td><td>ND</td></tr> <tr><td colspan="8">FDA</td></tr> <tr><td>A</td><td>B</td><td>C</td><td>D</td><td>X</td><td>ND</td></tr> <tr><td colspan="8">ACPM</td></tr> <tr><td>A</td><td>B1</td><td>B2</td><td>B3</td><td>C</td><td>D</td><td>X</td><td>ND</td></tr> </table>	A	B	C	D	X	ND	FDA						ACPM						A	B1	B2	B3	C	D	X	ND	FDA								A	B	C	D	X	ND	ACPM								A	B1	B2	B3	C	D	X	ND
A	B	C	D	X	ND																																																				
FDA																																																									
ACPM																																																									
A	B1	B2	B3	C	D	X	ND																																																		
FDA																																																									
A	B	C	D	X	ND																																																				
ACPM																																																									
A	B1	B2	B3	C	D	X	ND																																																		
Tiazolidindionas: pioglitazona.	<table border="1"> <tr><td>A</td><td>B</td><td>C</td><td>D</td><td>X</td><td>ND</td></tr> <tr><td colspan="6">FDA</td></tr> <tr><td colspan="6">ACPM</td></tr> <tr><td>A</td><td>B1</td><td>B2</td><td>B3</td><td>C</td><td>D</td><td>X</td><td>ND</td></tr> <tr><td colspan="8">FDA</td></tr> <tr><td>A</td><td>B</td><td>C</td><td>D</td><td>X</td><td>ND</td></tr> <tr><td colspan="8">ACPM</td></tr> <tr><td>A</td><td>B1</td><td>B2</td><td>B3</td><td>C</td><td>D</td><td>X</td><td>ND</td></tr> </table>	A	B	C	D	X	ND	FDA						ACPM						A	B1	B2	B3	C	D	X	ND	FDA								A	B	C	D	X	ND	ACPM								A	B1	B2	B3	C	D	X	ND
A	B	C	D	X	ND																																																				
FDA																																																									
ACPM																																																									
A	B1	B2	B3	C	D	X	ND																																																		
FDA																																																									
A	B	C	D	X	ND																																																				
ACPM																																																									
A	B1	B2	B3	C	D	X	ND																																																		
Potenciadores incretínicos: linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina.	<table border="1"> <tr><td>A</td><td>B</td><td>C</td><td>D</td><td>X</td><td>ND</td></tr> <tr><td colspan="6">FDA</td></tr> <tr><td colspan="6">ACPM</td></tr> <tr><td>A</td><td>B1</td><td>B2</td><td>B3</td><td>C</td><td>D</td><td>X</td><td>ND</td></tr> <tr><td colspan="8">FDA</td></tr> <tr><td>A</td><td>B</td><td>C</td><td>D</td><td>X</td><td>ND</td></tr> <tr><td colspan="8">ACPM</td></tr> <tr><td>A</td><td>B1</td><td>B2</td><td>B3</td><td>C</td><td>D</td><td>X</td><td>ND</td></tr> </table>	A	B	C	D	X	ND	FDA						ACPM						A	B1	B2	B3	C	D	X	ND	FDA								A	B	C	D	X	ND	ACPM								A	B1	B2	B3	C	D	X	ND
A	B	C	D	X	ND																																																				
FDA																																																									
ACPM																																																									
A	B1	B2	B3	C	D	X	ND																																																		
FDA																																																									
A	B	C	D	X	ND																																																				
ACPM																																																									
A	B1	B2	B3	C	D	X	ND																																																		
Otros: acarbosa, exenatida, liraglutida, miglitol.	<table border="1"> <tr><td>A</td><td>B</td><td>C</td><td>D</td><td>X</td><td>ND</td></tr> <tr><td colspan="6">FDA</td></tr> <tr><td colspan="6">ACPM</td></tr> <tr><td>A</td><td>B1</td><td>B2</td><td>B3</td><td>C</td><td>D</td><td>X</td><td>ND</td></tr> <tr><td colspan="8">FDA</td></tr> <tr><td>A</td><td>B</td><td>C</td><td>D</td><td>X</td><td>ND</td></tr> <tr><td colspan="8">ACPM</td></tr> <tr><td>A</td><td>B1</td><td>B2</td><td>B3</td><td>C</td><td>D</td><td>X</td><td>ND</td></tr> </table>	A	B	C	D	X	ND	FDA						ACPM						A	B1	B2	B3	C	D	X	ND	FDA								A	B	C	D	X	ND	ACPM								A	B1	B2	B3	C	D	X	ND
A	B	C	D	X	ND																																																				
FDA																																																									
ACPM																																																									
A	B1	B2	B3	C	D	X	ND																																																		
FDA																																																									
A	B	C	D	X	ND																																																				
ACPM																																																									
A	B1	B2	B3	C	D	X	ND																																																		

Valorar B/R. Uso cerca del parto: riesgo de síndrome de abstinencia y depresión respiratoria en el neonato.

En el tratamiento de la diabetes durante el embarazo es de elección el seguimiento de una dieta saludable, realizar ejercicio regular e si fuera necesario la administración de insulina. NO comenzar con antidiabéticos orales en el embarazo (se puede continuar con metformina, resto de antidiabéticos suspender y continuar con insulina). Se recomienda el uso de insulina NPH de acción prolongada.

Tabla 2. Clasificación de principios activos por categoría de riesgo según FDA/ACPM^{10,11,13}. B/R: relación beneficio mayor que riesgo; NR: No recomendado; CI: contraindicado; FE: Falta de evidencia; D máx.: Dosis máxima; EA: Estudios en animales; AP: Atraviesa la placenta (cont.)

Clasificación terapéutica	Recomendación/Observaciones																								
	A	B	C	D	X	ND	FDA						ACPM												
SISTEMA CARDIOVASCULAR Antagonistas del calcio: amlodipino, diltiazem, felodipino, nicardipino, nimodipino, nifedipino, nisoldipino, verapamilo.	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND	A	B	C	D	X	ND	A	B	C	D	X	ND					
	A	B	C	D	X	ND	A	B	C	D	X	ND	A	B	C	D	X	ND	A	B	C	D	X	ND	
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND	A	B	C	D	X	ND	A	B	C	D	X	ND	A	B	C	D	X
Antiadrenérgicos de acción central (B-C/A-B3): metildopa, clonidina.	A	B	C	D	X	ND	A	B	C	D	X	ND	A	B	C	D	X	ND	A	B	C	D	X	ND	
Bloqueantes alfa 1-adrenérgicos: doxazosina, prazosina, terazosina.	A	B	C	D	X	ND	A	B	C	D	X	ND	A	B	C	D	X	ND	A	B	C	D	X	ND	
Vasodilatadores arteriales (excepto calcioantagonistas) (C/C): hidralazina.	A	B	C	D	X	ND	A	B	C	D	X	ND	A	B	C	D	X	ND	A	B	C	D	X	ND	
Inhibidores de la ECA: captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril.	A	B	C	D	X	ND	A	B	C	D	X	ND	A	B	C	D	X	ND	A	B	C	D	X	ND	
Bloqueantes de receptores de angiotensina II: candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan, valsartan.	A	B	C	D	X	ND	A	B	C	D	X	ND	A	B	C	D	X	ND	A	B	C	D	X	ND	
Diuréticos de bajo techo (tiazidas y afines) (B/C): hidroclorotiazida, indapamida.	A	B	C	D	X	ND	A	B	C	D	X	ND	A	B	C	D	X	ND	A	B	C	D	X	ND	
Diuréticos de asa: furosemida, torasemida.	A	B	C	D	X	ND	A	B	C	D	X	ND	A	B	C	D	X	ND	A	B	C	D	X	ND	

Precaución, aunque es el tratamiento de primera línea en HTA asociada a preeclampsia y toxemia del embarazo.

Para el tratamiento de la HTA se recomienda metildopa, labetalol. Alternativa: hidralazina, nifedipino. Evitar beta-bloqueantes en el 1^{er} trimestre.

FDA: C: 1^o trimestre, D: 2^o y 3^o trimestre.

Tabla 2. Clasificación de principios activos por categoría de riesgo según FDA/ACPM^{10,11,13}. B/R: relación beneficio mayor que riesgo; NR: No recomendado; CI: contraindicado; FE: Falta de evidencia; D máx.: Dosis máxima; EA: Estudios en animales; AP: Atraviesa la placenta (cont.)

Clasificación terapéutica	Recomendación/Observaciones											
	A	B	C	D	X	ND						
Diuréticos ahorradores de potasio: amilorida, eplerenona, espironolactona.	FDA											
	A	B	C	D	X	ND						
Betabloqueantes: atenolol, bisoprolol, metoprolol, nebivolol, carvedilol, labetalol, naddolol, propranolol, sotalol.	ACPM											
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND				
Antiinfecciosos	FDA											
	A	B	C	D	X	ND						
Tetraciclinas: doxiciclina, minociclina, tetraciclina, tigeciclina.	ACPM											
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND				
Penicilinas: bencilpenicilina, bencilpenicilina-benzatina, bencilpenicilina-procaína, fenoximetilpenicilina, fenoximetilpenicilina-nenzatina, doxacilina, amoxicilina, amoxicilina-clavulánico, ampicilina, ampicilina-benzatina, piperacilina/tazobactam.	FDA											
	A	B	C	D	X	ND						
Cefalosporinas: cefador, cefepime, cefixima, cefotaxima, cefoxitina, ceftriaxona, cefuroxima, cefuroxima-axetilo, cefazolina, cefalexina, cefalotina.	ACPM											
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND				
Otros β-lactámicos: aztreonam, doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem.	FDA											
	A	B	C	D	X	ND						
Rifamicinas: rifabutina, rifampicina.	ACPM											
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND				
Macrólidos: azitromicina, claritromicina, eritromicina, espiramicina, telitromicina.	FDA											
	A	B	C	D	X	ND						
	ACPM											
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND				

Para el tratamiento de la HTA se recomienda metildopa, labetalol.
 Alternativa: hidralazina, nifedipino.
 Evitar beta-bloqueantes en el 1^{er} trimestre.

No utilizar a no ser que sea estrictamente necesario.

Uso aceptado. Valorar B/R.

Uso aceptado. Valorar B > R.

Valorar B/R.

Rifampicina: Relativamente segura para el feto y madre. Asociada con episodios hemorrágicos en el recién nacido y en la madre.

Valorar B/R. Eritromicina: Evitar la eritromicina estolato por posible hepatotoxicidad en la madre.

Tabla 2. Clasificación de principios activos por categoría de riesgo según FDA/ACPM^{10,11,13}. B/R: relación beneficio mayor que riesgo; NR: No recomendado; CI: contraindicado; FE: Falta de evidencia; D máx.: Dosis máxima; EA: Estudios en animales; AP: Atraviesa la placenta (cont.)

Clasificación terapéutica	Recomendación/Observaciones												
	A	B	C	D	X	ND							
Lincosamidas: clindamicina, lincomicina.	FDA												
	A	B	C	D	X	ND							
	ACPM												
Oxazolidinonas: linezolid.	A	B1	B2	C	D	X	ND						
	FDA												
	A	B	C	D	X	ND							
Estreptomicina.	ACPM												
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND					
	FDA												
Aminoglucósidos: amikacina, gentamicina, tobramicina.	A	B	C	D	X	ND							
	ACPM												
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND					
Antibióticos glucopéptidos: teicoplanina, vancomicina.	FDA												
	A	B	C	D	X	ND							
	ACPM												
Nitroimidazoles: metronidazol, tinidazol.	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND					
	FDA												
	A	B	C	D	X	ND							
Colistimetato de sodio.	ACPM												
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND					
	FDA												
Daptomicina.	A	B	C	D	X	ND							
	ACPM												
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND					

Valorar B/R. Formas farmacéuticas en gel: se han asociado con mayor tasa de partos pretérmino.

EA: toxicidad reproductiva, a ciertas dosis efectos tóxicos para el feto y/o el embrión (muerte del embrión postimplantación, aumento de la incidencia de la fusión del cartilago costal y/o disminución del peso fetal).

NR: riesgo ototoxicidad fetal. Monitorizar niveles plasmáticos para evitar excesiva exposición fetal y niveles subterapéuticos en la madre.

Utilizar sólo si B > R.

CI (1^{er} trimestre). AP.

FE: AP: riesgo toxicidad fetal. Utilizar sólo si B > R.

FE: Valorar B/R.

Tabla 2. Clasificación de principios activos por categoría de riesgo según FDA/ACPM^{10,11,13}. B/R: relación beneficio mayor que riesgo; NR: No recomendado; CI: contraindicado; FE: Falta de evidencia; D máx.: Dosis máxima; EA: Estudios en animales; AP: Atraviesa la placenta (cont.)

Clasificación terapéutica	Recomendación/Observaciones									
	A	B	C	D	X	ND				
Fosfomicina.	FDA									
	A	B	C	D	X	ND				
Anfotericina B (liposomal, complejo lipídico, complejo sulfato sódico de colesteroilo).	ACPM									
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND		
Equinocandinas: caspofungina, anidulafungina, micafungina.	FDA									
	A	B	C	D	X	ND				
Antimicóticos triazólicos: fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol.	ACPM									
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND		
Sulfamidas: sulfamida, sulfametoxazol/trimetoprim.	FDA									
	A	B	C	D	X	ND				
Quinolonas: ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, ofloxacino.	ACPM									
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND		
Antivirales activos contra herpesvirus: aciclovir, famciclovir, valaciclovir.	FDA									
	A	B	C	D	X	ND				
	ACPM									
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND		

Precaución.
EA: FE, se desconoce el posible efecto en embarazadas.

Utilizar sólo si B > R.

Sulfonamidas: no administrar después de la semana 32, riesgo de ictericia y kernicterus.

Evitar/valorar B/R. No puede excluirse el daño al cartilago articular en el organismo inmaduro humano o en el feto.

Utilizar sólo si B > R.

Tabla 2. Clasificación de principios activos por categoría de riesgo según FDA/ACPM^{10,11,13}. B/R: relación beneficio mayor que riesgo; NR: No recomendado; CI: contraindicado; FE: Falta de evidencia; D máx.: Dosis máxima; EA: Estudios en animales; AP: Atraviesa la placenta (cont.)

Clasificación terapéutica	Recomendación/Observaciones													
	A	B	C	D	X	ND								
Vacunas Vacunas antigripales convencionales (anuales o estacionales) parenterales (virus gripales inactivados fraccionados).	FDA													
	A	B	C	D	X	ND								
	ACPM													
Vacuna antitetánica (toxóide tetánico).	A	B1	B2	C	D	X	ND							
	FDA													
	ACPM													
Antígeno virus hepatitis A (Havrix®) Antígeno virus hepatitis A/ Antígeno (de superficie) virus hepatitis B (Twinrix®) Antígeno (de superficie) virus hepatitis B (Engerix-B®).	A	B1	B2	C	D	X	ND							
	FDA													
	ACPM													
Vacuna antirrubéola (virus vivos atenuados).	A	B1	B2	C	D	X	ND							
	FDA													
	ACPM													
Vacuna antisarampion (virus vivos atenuados).	A	B	C	D	X	ND								
	FDA													
	ACPM													
Vacuna antineumocócica (Neumococo 23-valente) (Pneumo-23®).	A	B1	B2	C	D	X	ND							
	FDA													
	ACPM													
Vacuna antimeningocócica, oligosacárico de Meningococo C (Meningitec®).	A	B	C	D	X	ND								
	FDA													
	ACPM													
Vacuna virus papiloma humano.	A	B1	B2	C	D	X	ND							
	FDA													
	ACPM													

En muchos casos se recomienda posponer la vacunación hasta después del embarazo a no ser que sea estrictamente necesario, aunque su uso en el embarazo estaría justificado si el riesgo de exposición a la enfermedad es alto o si el hecho de padecer la infección tiene graves consecuencias para la madre y para el feto.
Se evitará en la medida de lo posible la administración de vacunas en el primer trimestre del embarazo, valorando cuidadosamente la relación B/R en cada caso.
Contraindicadas las vacunas de virus vivos (evitar en 3 meses previos a concepción): Vacuna antirrubéola (virus vivos atenuados) y vacuna antisarampion (virus vivos atenuados): CI.

Tabla 2. Clasificación de principios activos por categoría de riesgo según FDA/ACPM^{10,11,13}. B/R: relación beneficio mayor que riesgo; NR: No recomendado; CI: contraindicado; FE: Falta de evidencia; D máx.: Dosis máxima; EA: Estudios en animales; AP: Atraviesa la placenta (cont.)

Clasificación terapéutica	Recomendación/Observaciones									
	A	B	C	D	X	ND				
Vacuna antipoliomielitis (virus poliomielititis muerto, administración parenteral).	FDA									
	A	B	C	D	X	ND				
	ACPM									
Vacuna antirrábica (virus rabia inactivados).	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND		
	FDA									
	ACPM									
Vacuna antivariela (virus vivos atenuados cepa OK (Varilrix®)).	A	B	C	D	X	ND				
	FDA									
	ACPM									
Vacuna antitetánica-antidiférica (Toxide tetánico-Toxide difterico).	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND		
	FDA									
	ACPM									
Vacuna sarampión-rubéola-parotiditis (M-M-RVaxpro).	A	B	C	D	X	ND				
	FDA									
	ACPM									
SISTEMA NERVIOSO Salicilatos: ácido acetilsalicílico, acetilsalicilato de lisina. Propiónicos: dexketoprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno. Pirolicéticos: ketorolaco. Fenilacéticos: aceclofenaco, diclofenaco, oxicamés, meloxicam, piroxicam. Indolacéticos: indometacina. Otros AINE: nabumetona.	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND		
	FDA									
	ACPM									
Inhibidores selectivos de la COX-2: celecoxib, etoricoxib, parecoxib.	A	B	C	D	X	ND				
	FDA									
	ACPM									
Codeína, fentanilo, metadona, morfina, petidina, tramadol.	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND		
	FDA									
	ACPM									

En muchos casos se recomienda posponer la vacunación hasta después del embarazo a no ser que sea estrictamente necesario, aunque su uso en el embarazo estaría justificado si el riesgo de exposición a la enfermedad es alto o si el hecho de padecer la infección tiene graves consecuencias para la madre y para el feto.
Se evitará en la medida de lo posible la administración de vacunas en el primer trimestre del embarazo, valorando cuidadosamente la relación B/R en cada caso. Contraindicadas las vacunas de virus vivos (evitar en 3 meses previos a concepción): Vacuna antirruéola (virus vivos atenuados) y vacuna antisarampión (virus vivos atenuados): CI.

No utilizar a no ser que sea estrictamente necesario: riesgo de aborto y malformaciones congénitas. 1^{er} y 2^o trimestre: NR. 3^{er} trimestre: CI, prolongación del parto, sangrado maternal o neonatal y cierre prematuro ductus arterial. Ibuprofeno, Diclofenaco: FDA: C (1^{er} y 2^o trimestre) D (3^{er} trimestre). Indometacina: FDA: C (D si uso > 48 h o a partir de la 34 semana gestación).

3^{er} trimestre: CI: riesgo cierre prematuro del ductus arterial.

Uso crónico: síndrome abstinencia neonatal, retraso en crecimiento y depresión respiratoria. Codeína: FDA: C (D: uso prolongado o cerca del término). Metadona: uso en deshabitación de la madre durante embarazo: Valorar B/R. Petidina: Uso aceptado alivio dolores parto. Riesgo materno de neumonía por aspiración durante el parto por parálisis gástrica asociada con uso de analgésicos opiáceos.

Tabla 2. Clasificación de principios activos por categoría de riesgo según FDA/ACPM^{10,11,13}. B/R: relación beneficio mayor que riesgo; NR: No recomendado; CI: contraindicado; FE: Falta de evidencia; D máx.: Dosis máxima; EA: Estudios en animales; AP: Atraviesa la placenta (cont.)

Clasificación terapéutica	Recomendación/Observaciones											
	A	B	C	D	X	ND						
Buprenorfina.	FDA											
	A	B	C	D	X	ND						
	ACPM											
Oxicodona/naloxona.	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND				
	FDA											
	ACPM											
Paracetamol.	A	B	C	D	X	ND						
	ACPM											
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND				
Metamizol.	FDA											
	A	B	C	D	X	ND						
	ACPM											
Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, gabapentina, iacosamida, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbamazepina, pregabalina, topiramato, vigabatrina, zonisamida, clonazepam, etosuximida.	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND				
	FDA											
	ACPM											
Benzodiazepinas de acción intermedia-larga: bromazepam, clobazam, clorazepatodipotásico, diazepam, flurazepam.	A	B	C	D	X	ND						
	ACPM											
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND				
Benzodiazepinas de acción corta-intermedia: alprazolam, lorazepam, Lormetazepam, midazolam.	FDA											
	A	B	C	D	X	ND						
	ACPM											
Otros ansiolíticos o hipnóticos no barbitúricos solos: clometiazol, doxilamina, zolpidem, zopiclona.	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND				
	FDA											
	A	B	C	D	X	ND						
ACPM												
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND				
	FDA											
	A	B	C	D	X	ND						
ACPM												

Utilizar solo si es estrictamente necesario. Riesgo de: síndrome de abstinencia neonatal, retraso en el crecimiento y depresión respiratoria. Categoría del principio activo por separado: oxicodona FDA(B), ACPM (C), Naloxona: FDA (C), ACPM (B1).

Oral: De elección como analgésico/antipirético en embarazo. Uso prolongado y altas dosis puede causar toxicidad hepática en el feto y otros efectos adversos. Intravenoso: FE. Utilizar sólo si es estrictamente necesario. FDA:B (oral) C (intravenoso).

AP: 1^{er} trimestre: NR. 2^o trimestre: sólo si B > R: cierre prematuro del ductus arterioso y de complicaciones perinatales por deterioro de la agregación plaquetaria. 3^{er} trimestre: CI.

Evitar/valorar B/R. Fenitoína: teratógeno (síndrome de hidantoína fetal): valorar cambio a carbamazepina monitorizando niveles plasmáticos. Fenobarbital: dosis mínima posible (especialmente entre 20 y 40 primeros días de gestación). Clonazepam: 3^{er} trimestre y parto (dosis altas): riesgo de irregularidades del latido fetal y otros síntomas.

Evitar. Potencialmente teratógenas.

Valorar B/R. Últimas etapas del embarazo o a altas dosis durante el parto riesgo en el neonato de: hipotermia, hipotonía y depresión respiratoria moderada.

Tratamientos crónicos en el último periodo del embarazo: dependencia física y síndrome de abstinencia en neonato.

Doxilamina: uso aceptado (no se puede excluir totalmente el riesgo de teratogenicidad según FDA). Clometiazol: recomendado como alternativa a otras terapias (ACPM: A). Zolpidem y zopiclona: Evitar.

Diazepam y clordiazepóxido: de elección por perfil de seguridad mejor establecido.

Midazolam: efectos adversos de tipo vegetativo en sedación previa a la cesárea. Flurazepam: FDA(X).

Tabla 2. Clasificación de principios activos por categoría de riesgo según FDA/ACPM^{10,11,13}. B/R: relación beneficio mayor que riesgo; NR: No recomendado; CI: contraindicado; FE: Falta de evidencia; D máx.: Dosis máxima; EA: Estudios en animales; AP: Atraviesa la placenta (cont.)

Clasificación terapéutica	Recomendación/Observaciones											
	FDA		ACPM		FDA		ACPM		FDA		ACPM	
	A	B	C	D	X	ND	A	B	C	D	X	ND
Antidepresivos: Tricíclicos(C): amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, Nortriptilina. Heterocíclicos(B-C/B2-B3): maprotilina, mianserina, mirtazapina, trazodona. ISRS(C-D/C-B2-B3-D): citalopram, duloxetina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, venlafaxina.	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND	Evitar, especialmente durante 1 ^{er} trimestre. Valorar B/R. Clomipramina: Evitar. Retirar gradualmente, al menos 7 semanas antes de la fecha del parto. Maprotilina y trazodona: FE. Mirtazapina e ISRS: riesgo hipertensión pulmonar persistente en el neonato, especialmente durante 3 ^{er} trimestre. ISRS: no usar en las 2-3 semanas antes del parto por riesgo de síndrome serotoninérgico y/o síntomas de retirada en el neonato.			
	El uso de broncodilatadores es relativamente seguro. Indacaterol: FE, valorar B/R.											
	Valorar B/R.											
	El asma en mujeres embarazadas es tratado de manera similar y con los mismos regímenes que en no embarazadas.											
SISTEMA RESPIRATORIO B2-agonistas selectivos: salbutamol, terbutalina, formoterol, indacaterol maleato, salmeterol.	A	B	C	D	X	ND	El asma en mujeres embarazadas es tratado de manera similar y con los mismos regímenes que en no embarazadas.					
	Valorar B/R.											
	Terapia de elección en mujeres embarazadas. Corticoide inhalado de elección: budesonida.											
	Relativamente segura. Casos de anomalías cardíacas y efectos adversos (vómitos y nerviosismo).											
Anticolinérgicos: ipratropio bromuro, tiotropio bromuro.	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND	Efedrina: Evitar. AP, ejerce efectos sobre feto (taquicardia, irritabilidad etc.). Resto: Usar si es estrictamente necesario. Valorar B/R.			
	El asma en mujeres embarazadas es tratado de manera similar y con los mismos regímenes que en no embarazadas.											
	Terapia de elección en mujeres embarazadas. Corticoide inhalado de elección: budesonida.											
	Relativamente segura. Casos de anomalías cardíacas y efectos adversos (vómitos y nerviosismo).											
Corticoides por inhalación: beclometasona, budesonida, fluticasona, mometasona.	A	B	C	D	X	ND	El asma en mujeres embarazadas es tratado de manera similar y con los mismos regímenes que en no embarazadas.					
	El asma en mujeres embarazadas es tratado de manera similar y con los mismos regímenes que en no embarazadas.											
	Terapia de elección en mujeres embarazadas. Corticoide inhalado de elección: budesonida.											
	Relativamente segura. Casos de anomalías cardíacas y efectos adversos (vómitos y nerviosismo).											
Teofilina y derivados: Teofilina.	A	B	C	D	X	ND	El asma en mujeres embarazadas es tratado de manera similar y con los mismos regímenes que en no embarazadas.					
	El asma en mujeres embarazadas es tratado de manera similar y con los mismos regímenes que en no embarazadas.											
	Terapia de elección en mujeres embarazadas. Corticoide inhalado de elección: budesonida.											
	Relativamente segura. Casos de anomalías cardíacas y efectos adversos (vómitos y nerviosismo).											
Otros antiastmáticos sistémicos: efedrina, montelukast, omalizumab, roflumilast, zafirlukast.	A	B	C	D	X	ND	El asma en mujeres embarazadas es tratado de manera similar y con los mismos regímenes que en no embarazadas.					
	El asma en mujeres embarazadas es tratado de manera similar y con los mismos regímenes que en no embarazadas.											
	Terapia de elección en mujeres embarazadas. Corticoide inhalado de elección: budesonida.											
	Relativamente segura. Casos de anomalías cardíacas y efectos adversos (vómitos y nerviosismo).											

• *ACPM*: reemplazó en 2010 al Australian Drug Evaluation Committee (ADEC). Integrado por 7 categorías (A, B1, B2, B3, C, D, y X) y aunque es similar al de la FDA difiere en ciertos aspectos como la falta de jerarquía en su estructura¹¹:

- Falta de datos o datos inadecuados para aquellos principios activos que pertenecen a las categorías B1, B2 y B3.
- La división en subcategorías está basada en datos en animales.
- La inclusión en la categoría B no implica mayor seguridad que la inclusión dentro de la categoría C.
- Fármacos incluidos en la categoría D no están absolutamente contraindicados durante el embarazo Ej: anticonvulsivantes.

En Australia, y debido a las posibles implicaciones legales, las compañías se ven obligadas a aplicar una categoría más restrictiva que la que puede justificarse en función de los datos disponibles.

Según el estudio publicado en el año 2000 en Drug Safety, en el que se analizó la concordancia entre los criterios para la clasificación de riesgo de los 3 sistemas de clasificación más ampliamente utilizados (FDA, ADEC y FASS—Swedish Catalogue of Approved Drugs—), sólo el 26% de los 236 fármacos comunes a los 3 sistemas fueron clasificados en la misma categoría. Las diferencias se atribuían a la disparidad entre las definiciones, así como en la disparidad de fuentes consultadas para determinar el riesgo de los medicamentos. Estas diferencias pueden provocar gran confusión y puede limitar la utilidad y la fiabilidad de los sistemas de clasificación de riesgo¹⁹.

En nuestra revisión el grado de concordancia entre los dos sistemas es del 70,2%. Se trata de un dato muy superior al obtenido en el estudio realizado por Addis A. y cols. Tal discrepancia puede deberse, principalmente, a que la comparación se realiza entre dos sistemas de clasificación (FDA y ADEC) y no entre tres, al tiempo transcurrido desde la publicación del estudio lo que ha podido generar modificaciones en la clasificación y a diferencias en los principios activos seleccionados. Siguen existiendo importantes discrepancias entre los dos sistemas de clasificación como ocurre en la codeína, clasificada por la FDA como C-D mientras que la *ACPM* le otorga una categoría A, salbutamol C por la FDA y A por la *ACPM* o ciertas vacunas clasificadas como C por la FDA y B2 e incluso A por la *ACPM*. Como se comenta en el artículo de Addis A y cols. siguen existiendo diferencias llamativas en parte debido a que la FDA tiene en cuenta la dosis mientras que la *ACPM* no, así mismo la FDA establece también diferencias en función del trimestre del embarazo (ej; IECA, ARA II, diclofenaco, indometacina) e incluso en función de la vía de administración (ej; paracetamol B:oral, C:intravenoso).

Conclusiones

A la hora de prescribir un fármaco durante el embarazo se deberán utilizar fármacos con evidencias de seguridad o

en su defecto, alternativas con el menor riesgo potencial. Las diferencias entre los sistemas de clasificación del riesgo pueden traer consigo confusión a la hora de obtener información sobre el uso seguro de ciertos medicamentos durante el embarazo, lo que limita su utilidad y fiabilidad.

La realización de estudios postcomercialización o registro/vigilancia de posibles efectos de los medicamentos sobre el feto son necesarios ya que esta información puede favorecer una mejor utilización de los fármacos durante el embarazo y promover también una mayor armonización entre los distintos sistemas de clasificación.

Bibliografía

1. Orueta Sánchez, R. Manejo de fármacos durante el embarazo. Inf Ter Sist Nac Salud. 2011; 35: 107-13.
2. Laosa Zafra. O. Utilización de fármacos en el embarazo y la lactancia. Disponible en: http://llanos.rpgbardo.com/Fedalma/MODULO%201.%20Aspectos%20medicos%20y%20fisiologicos/Lecturas%20complementarias/Farmacos_y_embarazo.pdf
3. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. N Engl J Med. 1998; 338: 1128-37.
4. Estudio multicéntrico sobre el uso de medicamentos durante el embarazo en España (III). Los fármacos utilizados durante el primer trimestre de la gestación. Med Clin (Barc). 1991; 96: 52-7.
5. Collaborative group on drug use in pregnancy. Medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study. Int J Gynecol Obstet. 1992; 39: 185-96.
6. Grupo de trabajo DUP España. Estudio multicéntrico sobre el uso de medicamentos durante el embarazo en España (II). Los fármacos utilizados durante la gestación. Med Clin (Barc). 1991; 96: 11-5.
7. Irl C, Hasford J. The Pegasus project: a prospective cohort study for the investigation of drug use in pregnancy. Intern J Clin Pharmacol Ther. 1997; 35: 572-6.
8. Marín GH et al. Uso de fármacos durante el período de gestación en embarazadas de Buenos Aires, Argentina. Rev Salud Pública. 2010; 12: 722-31.
9. Larrubia Muñoz O et al. Fármacos y embarazo. Disponible en: http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1762/66/00660071_LR.pdf
10. Thomson Micromedex. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/deeplinkaccess?SearchTerm=TEST>
11. Disponible en: <http://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy.htm>
12. AEMPS: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
13. Medicamentos y embarazo: Actualización. INFAC VOLUMEN 21 • Nº 7 • 2013.
14. Análisis clínico-epidemiológico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC: distribución por etiología y por grupos étnicos. Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 9, 2010. ISSN: 0210-3893.
15. Evaluating the Risks of Drug Exposure in Human Pregnancies. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071645.pdf>
16. Pregnant Women to Benefit from Better Information. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/ForConsumers/ConsumerUpdates/UCM143746.pdf>
17. Disponible en: <http://www.hemosleido.es/2012/08/13/medicamentos-embarazo-sistemas-de-clasificacion-de-farmacos-y-algunos-recursos-utiles/>
18. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093307.htm>
19. Addis A et al. Risk classification systems for drug use during pregnancy: are they a reliable source of information? Drug Saf. 2000; 23: 245-53.



CASOS CLÍNICOS

Tratamiento con urea como alternativa al tolvaptán en el síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética

Treatment with urea as an alternative to tolvaptan for the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone

Introducción

El síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH) es una enfermedad causada por la liberación excesiva de vasopresina. Las causas de dicha alteración pueden ser múltiples, tales como secreción ectópica tumoral, fármacos, patología pulmonar y abdominal, patología congénita, etc. Aproximadamente un 30% de los casos de SIADH es de causa desconocida (idiopática), muy frecuente en ancianos.

El SIADH es un fenómeno bastante común a nivel hospitalario, de hecho se han hallado criterios de esta alteración hasta en el 17,6% de los pacientes que desarrollaron hiponatremia, la mitad de ellos (49%) fueron de desarrollo hospitalario¹.

La hormona antidiurética es un péptido cuya misión principal es controlar el equilibrio hidrosalino del organismo interviniendo en el control de la pérdida de agua. En condiciones normales, su secreción está regulada por los cambios de osmolaridad y del volumen circulatorio. En una situación de hiperosmolaridad sérica (295 mOsm/kg) se produce la liberación de vasopresina, lo que se traduce en un aumento de la reabsorción tubular de agua y de la eliminación de sodio, que si no se regula adecuadamente, produce hiponatremia.

Actualmente se debaten las opciones terapéuticas para tratar la hiponatremia del SIADH y la evidencia sobre el coste-eficacia y seguridad de los antagonistas de los receptores de la vasopresina (vaptanes) en este síndrome. Tolvaptán es un fármaco indicado en el SIADH perteneciente a esta familia y no exento de riesgos. Recientemente la FDA ha comunicado mediante un alerta de seguridad no superar el tratamiento de un mes por posible daño hepático, y no administrarlo en pacientes con cirrosis hepática². Estudios

comparativos posteriores entre el tolvaptán y la urea para el tratamiento del SIADH han demostrado que la urea, usada como diurético osmótico, presenta el mismo nivel de respuesta que los vaptanes, llegando a mantener el sodio sérico alrededor de los niveles que se consiguen con el tratamiento con los vaptanes³. Nuestro estudio tiene como objetivo describir como el intercambio de tolvaptán por urea en un paciente con hiponatremia debida al SIADH permite mantener estable los niveles de sodio sérico a un menor coste.

Descripción del caso

Mujer de 83 años, sin hábitos tóxicos ni alergias conocidas a fármacos. Como antecedentes personales relevantes destacan hipertensión arterial y osteoporosis en tratamiento con amilorida en combinación con hidroclorotiazida y alendronato, respectivamente. Ingresó en nuestro hospital por un cuadro de deterioro del estado general, anorexia y progresiva disminución de conciencia que se inició cuatro días después de una caída en su domicilio, en la cual sufrió una fractura de húmero derecho y de ambas alas del sacro.

Durante la exploración física se observó que la paciente se encontraba somnolienta, y con palidez cutánea. En los exámenes complementarios lo más característico fueron los niveles de sodio sérico, de 108 mEq/L (hiponatremia grave) que motivaron el ingreso.

Como primera medida se suspendió el tratamiento diurético que la paciente tomaba en su domicilio (amilorida e hidroclorotiazida), sin obtener ninguna modificación en los niveles de sodio. Ante la sospecha de SIADH fue tratada con los tratamientos habituales para corregir dicha alteración^{4,5,6}, empezando con restricción hídrica y suero salino isotónico. Al no obtenerse respuesta se suspendió este tratamiento y se decidió prescribir tolvaptán. Se inició el tratamiento con 15 mg cada 24 horas. Al segundo día de tratamiento la paciente presenta fallo renal llegando a padecer oliguria. Dado que la anuria es una de las contraindicaciones del tolvaptán⁷, los médicos adoptaron la decisión de incrementar el intervalo posológico a 48 horas en lugar de suspender el tratamiento. Esta pauta se mantuvo durante 15 días y debido a que los niveles de sodio disminuyeron, en lugar de aumentar, se volvió a la pauta inicial de 15 mg día. Se realizaron las pruebas necesarias para detectar el posible motivo del SIADH y al no obtener ninguna causa imputable se decidió mantener el tratamiento a largo plazo para la hiponatremia.

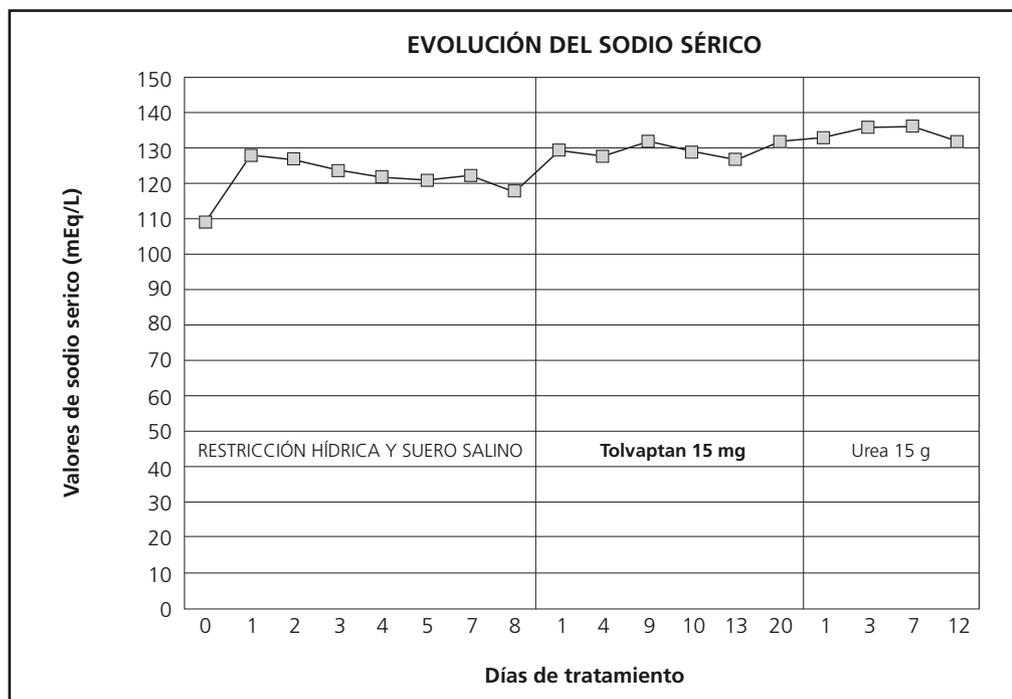


Figura 1. Evolución de los niveles de sodio sérico durante los distintos tratamientos.

Durante el tratamiento con antagonista de los receptores de vasopresina el sodio sérico se mantuvo en niveles medios de 129,67 mEq/L [127-132 mEq/L] (Fig. 1). En base a esta consideración y a la revisión bibliográfica realizada por el médico prescriptor, éste decidió suspender el tratamiento con tolvaptán (la paciente recibió un total de 14 dosis de tolvaptán en 23 días) y solicitar la preparación de papelillos de urea (Lab. Acofarma®) con la dosis adecuada para la paciente (15 gr cada 12 horas) al área de Farmacotécnica de nuestro Servicio de Farmacia. Con este tratamiento se consiguió un ligero aumento de los niveles de sodio sérico, alcanzando un nivel medio de 134,25 mEq/L [132-136 mEq/L] (Fig. 1). Durante el ingreso, la paciente recibió un total de 30 dosis de urea durante 15 días. Al estabilizar los niveles de sodio y mejorar la sintomatología de la paciente, se decidió darle el alta manteniendo el tratamiento para el SIADH con la dosis de 15 g de urea cada 12 horas de forma indefinida, diluida en 50 ml de zumo de naranja para enmascarar el sabor desagradable⁶. Ésta sería elaborada y dispensada en la oficina de farmacia de referencia de la paciente.

Comentario/discusión

En nuestro caso clínico, el uso de urea como alternativa al tolvaptán en el SIADH fue una alternativa eficaz, ya que permitió obtener un mismo resultado que tolvaptán en la estabilización del sodio sérico. Además si tenemos en cuenta el coste directo de una dosis de tolvaptán (66,92 euros) y la de urea (0,15 euros), podemos decir que también es una opción eficiente, ya que con urea el coste es marcadamente inferior.

El caso descrito presenta a la urea como un tratamiento alternativo con similar beneficio y más económico del que actualmente se usa como de referencia. La urea

sin embargo presenta ciertos inconvenientes como por ejemplo la necesidad de dos dosis diarias y sus malas características organolépticas. El tolvaptán por el contrario no tiene estos inconvenientes. El uso de urea en el tratamiento crónico del SIADH de origen desconocido podría ser una alternativa eficiente para esta patología.

Bibliografía

1. Ewout J. Hoorn, Jan Lindemans and Robert Zietse. Development of severe hyponatremia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 70-5.
2. FDA Drug Safety Communication: FDA limits duration and usage of Samsca (Tolvaptan) due possible liver injury leading to organ transplant or death.
3. Alain Soupart, Michel Coffernils, Bruno Couturier, Fabrice Gankam-Kenge, and Guy Decaux. Efficacy and Tolerance of Urea Compared with Vaptans for Long-Term Treatment of Patients with SIADH. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012; 7: 742-7.
4. Robert Zietse, Nils van der Lubbe and Ewout J. Hoorn. Current and future treatment options in SIADH. *Nephrology Dialysis Transplantation Plus*. 2009.
5. Peter Gross. Treatment of Hyponatremia. *Internal Medicine*. 2008; 47: 885-91.
6. Peter Gross. Clinical management of SIADH. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2012; 3: 61-73.
7. EMA. Ficha Técnica Tolvaptan. [Acceso Abril 2014]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2009/2009080362188/anx_62188_es.pdf

I. Gómez Valbuena, L. Alonso Pérez, D. Alioto, I. Cañameres Orbis y J. M. Ferrari Piquero

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

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: isa_gv@hotmail.com (Isabel Gómez Valbuena).

Recibido el 7 de noviembre de 2013; aceptado el 5 de mayo de 2014.
DOI: 10.7399/FH.2014.38.4.1112



CARTAS AL DIRECTOR

¿Son las bases de datos bibliográficas una buena fuente de la evidencia científica en la retirada de fármacos del mercado?

Are scientific literature databases a good source of scientific evidence for discontinuing a drug from the market?

Sr. Director:

El farmacéutico, tanto en el ámbito hospitalario como comunitario, ocupa un lugar privilegiado en la transmisión de información sobre los efectos, deseados o adversos, de los fármacos tanto al personal sanitario como al usuario. En estudios prospectivos se han obtenido cifras de prevalencia de reacciones adversas del orden del 6,5% de los pacientes que acuden al hospital, incrementado este número hasta un 20% si tenemos en cuenta pacientes hospitalizados¹. Con relativa frecuencia el farmacéutico debe consultar la causa y/o base científica de dichos efectos. Esta función cobra aún mayor importancia cuando aparece una alerta farmacéutica sobre la retirada de una especialidad, que en algunos casos se trata de fármacos de reciente introducción, pero en otros son especialidades que nos vienen acompañando durante décadas en la clínica diaria.

La retirada de un fármaco del mercado es el resultado de un balance desfavorable en la relación beneficio-riesgo. La búsqueda de estudios que aporten datos a esta relación representa, en muchos casos, uno de los grandes inconvenientes que encontramos los profesionales sanitarios. El riesgo asociado al uso de los fármacos es un fenómeno complejo y difícilmente valorable debido a la cantidad de factores que intervienen en su producción. Actualmente, disponemos de fuentes de información donde indagar sobre la evidencia científica que fundamenta las decisiones sobre la relación beneficio-riesgo del uso de un fármaco. Entre estas fuentes se encuentran: la ficha técnica de cada especialidad, las evaluaciones periódicas aportadas por las diferentes agencias del medicamento (EMA, AEMPS, FDA...), las bases de datos

de farmacovigilancia (PRAC, FEDRA, SEFV, BNPV...) y las fuentes bibliográficas (MEDLINE-PubMed, *Cochrane library*, EMBASE,...). Dentro de estas últimas, la forma más común de localizar la información es el uso de MEDLINE a través de PubMed, que se actualiza diariamente por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos². Entre sus ventajas se encuentra el hecho de que es de libre acceso y permite la búsqueda electrónica, casi instantánea, en más de 4.800 revistas médicas. A pesar de su enorme utilidad, este detalle hace que en determinadas ocasiones resulte difícil de manejar, resumir y asimilar la información obtenida.

Existen efectos que pueden distorsionar la información aportada por estas bases de datos. Uno de ellos tiene su origen en el hecho de que sólo nos muestren datos publicados y en la dificultad de alcanzar con éxito la publicación de resultados negativos o previamente descritos y bien establecidos. Este último hecho se engloba dentro del conocido efecto Webber³, que postula que la publicación de efectos secundarios y reacciones adversas de un fármaco se acumula en los primeros años de introducción de la especialidad en el mercado disminuyendo paulatinamente el número de artículos. Una explicación a este efecto reside en que estas reacciones adversas llegan a ser considerados como ampliamente descritas y conocidas siendo consideradas por algunos consejos editoriales como publicaciones no relevantes.

A modo de ejemplo didáctico citaremos la retirada del mercado de especialidades farmacéuticas que contienen tetrazepam (24/04/2013). La causa es la asociación a un riesgo de aparición de reacciones cutáneas, que pueden ser ocasionalmente graves. Dichas alteraciones eran conocidas y referidas en la ficha técnica de las especialidades que lo contenían (Myoslastam®)⁴. En línea con lo discutido anteriormente, nuestro grupo ha realizado una revisión de artículos referenciados en PubMed con el término «tetrazepam», tras la cual llegamos a la conclusión que ninguno de estos estudios avala dicha retirada⁵. Si pensamos en la relación beneficio-riesgo, es llamativa la ausencia de ensayos clínicos referenciados en PubMed que cuantifiquen el beneficio de su uso frente a placebo u otro fármaco relajante muscular. Por tanto, en nuestra búsqueda no hemos localizado ensayos sobre la eficacia clínica (beneficio) que puedan usarse para calcular un balance beneficio-riesgo favorable de tetrazepam. Por

otro lado, el riesgo de un medicamento engloba la frecuencia con que aparece la reacción adversa y su gravedad. Sin embargo, tampoco hemos detectado un incremento o tendencia del número de casos de efectos adversos publicados que pudieran alertar de la posibilidad de que dicha retirada se produjera⁶. Pensamos que este hecho deja en entredicho la utilidad de este tipo de bases de datos como soporte de la evidencia para la justificación de retirada de este fármaco.

Es aquí donde dirigimos nuestra mirada a las agencias de farmacovigilancia. La farmacovigilancia tiene como objetivo el proporcionar, de forma continuada, la mejor información posible sobre la seguridad de los medicamentos, y adoptar las medidas necesarias. En la lectura detenida de la notificación de la EMA sí que aparecen estudios de eficacia que avalan dicha retirada⁶. Empero, llama la atención que dichos estudios no se incluyen en las bases de datos bibliográficas. Además, si realizamos una consulta rápida de las bases de datos de los comités de farmacovigilancia de libre acceso (PRAC,...), descubrimos el hecho de que no sólo se han descrito reacciones cutáneas, sino que también se han observado otro tipo de reacciones adversas (neurológicas, gastrointestinales y psiquiátricas) que no han sido referidas en ninguno de los artículos publicados estudiados.

Por todo ello podemos concluir que, a pesar de ser PubMed la fuente principal de información científica actualizada de una mayoría de profesionales sanitarios, realmente las bases de datos bibliográficas no constituyen una buena fuente de información sobre la evidencia disponible que sustenta la retirada de fármacos del mercado. La pregunta que nos planteamos en el título de esta carta no es banal, ya que esta base de datos de libre acceso representa en muchos casos la única forma de obtención de datos y estudios en muchos profesionales. Es por ello que creemos que los sistemas de farmacovigilancia deben ser más permeables a los profesionales de

sanitarios, ya que para muchos de ellos el acceso a estas bases de farmacovigilancia es nulo. Sin embargo es la manera de mantener actualizados sus conocimientos sobre seguridad de los tratamientos, a la vez que se debe insistir en la responsabilidad del profesional en la comunicación a estos sistemas de posibles efectos adversos.

Bibliografía

1. Miguel A, Azevedo LF, Araújo M, Pereira AC. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012; 21: 1139-54.
2. Trueba-Gómez R, Estrada-Lorenzo JM. La base de datos PubMed y la búsqueda de información científica. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2010; 11: 49-63.
3. Hammond IW, Goodison SM, Specht LP. The Weber phenomenon: is it too naive? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002; 11: S116-7.
4. Agencia Española del Medicamento. Ficha técnica de Myolastan®. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/54344/FT_54344.pdf (Consultado el 20/01/2014).
5. Proy-Vega B, Cano-Cuenca N, Aguirre C, Solís-García del Pozo J, Jordán J. Réquiem por el tetracepam. *Rev Neurol.* 2013; 57: 1-2.
6. European Medicines Agency. Tetracepam-containing medicines suspended across the EU [informe en Internet]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Tetracepam_containing_medicinal_products/human_referral_prac_000015.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f [Consultado el 20/01/2014].

B. Proy-Vega^{1,2}, N. Cano-Cuenca^{1,3}, J. Solís-García del Pozo^{1,4}, y J. Jordán^{1,5}

¹Grupo de Neurofarmacología. IDINE-Universidad Castilla-La Mancha.

²Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

³Servicio de Farmacia. Hospital de Hellín. Albacete. ⁴Servicio de Medicina Interna. Hospital de Villarrobledo. Albacete. ⁵Ciencias Médicas. Facultad de Medicina. Universidad Castilla-La Mancha.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Joaquin.jordan@uclm.es (Joaquín Jordan).

Recibido el 22 de enero de 2014; aceptado el 9 de abril de 2014.

DOI: 10.7399/FH.2014.38.2.7295

Absorción sistémica de vancomicina oral en pacientes con colitis. A propósito de 2 casos



Systemic absorption of oral vancomycin in colitis patients. A propos of 2 cases

Introducción

Clostridium difficile representa del 20% al 30% de los casos de diarrea asociada a antibióticos y supone una de las causas más frecuentes de infección nosocomial¹.

La interrupción del antibiótico causante es el primer paso en el tratamiento de la infección por *C. difficile* (CDI). No obstante, estudios realizados en pacientes con CDI adquirida en la comunidad constatan que en algunos casos no hubo exposición previa a ningún antibiótico².

El segundo pilar básico en el tratamiento de la CDI es el farmacológico, que consiste en administrar metronidazol o vancomicina oral, siendo la vancomicina oral, de elección en CDI grave o grave y complicada^{3,4}.

Aunque la vancomicina presenta una baja absorción en el tracto gastrointestinal (TGI), la literatura describe series de casos de pacientes con distintos grados de insuficiencia renal en los cuales se han encontrado concentraciones séricas significativas dentro del rango definido como terapéutico para tratar infecciones sistémicas⁵⁻⁷.

Describimos dos casos de pacientes en los que se alcanzaron concentraciones significativas tras el uso de

vancomicina oral, presentando uno de ellos una función renal normal; dato a destacar dado que sólo conocemos otro caso similar publicado⁸.

Caso 1

Paciente de 85 años en tratamiento con moxifloxacino por una infección respiratoria que ingresa por vómitos, diarreas y fiebre de 38,5° C; con hipoalbuminemia de 2,62 g/dL, creatinina sérica (Crs) en torno a 1 mg/dL y con un aclaramiento calculado según la ecuación de Cockcroft-Gault de 38,26 mL/min.

Se diagnostica de CDI grave y complicada sin distensión abdominal atendiendo a los criterios establecidos en la guía para el diagnóstico, tratamiento y prevención de CDI³ y se pauta metronidazol intravenoso 500 mg 3 veces al día más vancomicina oral 500 mg cuatro veces al día. Tras 3 días de tratamiento se detectan unos niveles valle de vancomicina en plasma de 5,77 µg/mL. Este valor aumenta hasta 10,81 µg/mL el sexto día de tratamiento. Al cabo de 7 días, tras la resolución del cuadro diarreico y ante un resultado negativo de toxina en heces, se suspenden los antibióticos.

Caso 2

Paciente de 73 años que durante el ingreso por una infección respiratoria debida a *Pseudomonas aeruginosa* en tratamiento con Amikacina + Ceftazidima, presenta un cuadro febril asociado a deposiciones diarreicas. Se inicia tratamiento empírico con metronidazol y se solicita la detección de la toxina de *C. difficile* en heces que fue positiva.

Se diagnostica de CDI grave y complicada según los criterios mencionados anteriormente y se le traslada a la Unidad de Reanimación. El paciente se encontraba febril (temperatura axilar > 38,5° C), con hipoalbuminemia (albumina sérica < 3 g/dL), distensión abdominal, Crs en torno a 0,6 mg/dL (aclaramiento según la ecuación de Cockcroft-Gault de 110 mL/min).

En el estudio radiológico mediante tomografía computarizada se objetivan hallazgos radiológicos compatibles con pancolitis. Esto aunado a la detección positiva de la toxina de *C. difficile* confirman el diagnóstico de pancolitis pseudomembranosa y se decide modificar el tratamiento. Se administra vancomicina oral a dosis de 250 mg cada 6h durante 2 días. Tras ese tratamiento, el paciente mejora disminuyendo la distensión abdominal y se modifica la dosis a 125 mg cada 6h durante otros 13 días. Al cabo de 7 días de tratamiento se alcanzan valores valle en plasma de 10,25 µg/mL. El tratamiento se prolonga durante un total de 15 días.

Transcurridos 3 días tras el alta, ingresa de nuevo por reinfección por *C. difficile*, se inicia vancomicina oral en pauta descendente comenzando por 125 mg cada 6 h. Tras 7 días las concentraciones plasmáticas eran de 5,94

µg/mL. Después de 14 días las concentraciones descendieron a 2,65 µg/mL. Se continúa con la pauta descendente hasta que con 125 mg cada 24h las concentraciones fueron < 0,70 µg/mL. Se sigue con 125 mg cada 48 h, finalizando con 125 mg cada 72 h.

Una semana después de finalizada la pauta descendente el paciente reingresa con una tercera reinfección. Se trató con 11 días de vancomicina 125 mg cada 6 h, hasta que se inició tratamiento con fidaxomicina 200 mg cada 12h.

Comentario

En la CDI leve a moderada el metronidazol es el fármaco de elección, sin embargo, la vancomicina oral ha demostrado una eficacia equivalente. La dosis de vancomicina recomendada es de 125 mg 4 veces al día, esta dosis ha demostrado ser igual de eficaz, en los casos no complicados, que la de 500 mg 4 veces al día utilizada tradicionalmente como ya establecieron Fekety y cols.^{9,10}. Las guías actuales avalan esta hipótesis^{3,4}. Sin embargo, en los casos de CDI grave la vancomicina ha demostrado superioridad frente al metronidazol y es el tratamiento recomendado. La dosis a emplear es de 125 mg 4 veces al día, pudiéndose aumentar hasta 500 mg 4 veces al día en los casos más graves con distensión abdominal, colitis tóxica o íleo^{3,4}.

Aunque la vancomicina oral tiene una pobre absorción en el TGI existen situaciones en las que pudieran alcanzarse concentraciones significativas del fármaco dentro del rango terapéutico. Dos factores condicionan esta situación: el aumento de la permeabilidad de la pared gastrointestinal y la alteración de la función renal. Ambos mecanismos de forma conjunta o independiente justifican que en casos graves y con un alto grado de inflamación intestinal se alcancen niveles terapéuticos en sangre.

En la serie de casos más larga publicada (57 pacientes) sólo se detectaron niveles en un caso, indetectables en una segunda medición. En todos ellos se habían utilizado dosis de 125 mg cada 6 h, dosis inferiores a las utilizadas en nuestro caso 1 e inicialmente en nuestro caso 2. Los autores indican que la no detección de niveles en su estudio no es extrapolable a los casos con utilización de dosis altas⁵. Es decir, no descartan la relación entre la administración de dosis altas y la absorción de vancomicina.

La utilización de dosis bajas en los pacientes con infección leve-moderada esta claramente refrendada y su absorción sistémica se verá limitada. Sin embargo, en los pacientes con cuadros graves y especialmente en los que se utilicen dosis altas nos deberíamos plantear la necesidad de monitorización, ya que la absorción se puede ver aumentada tanto por el cuadro clínico como por la dosis de fármaco. El paso a circulación sistémica del fármaco puede implicar la aparición de efectos adversos⁷, si bien en nuestros casos no se objetivó ninguno; además de disminuir la concentración a nivel intestinal, pudiendo disminuir su eficacia.

Bibliografía

- Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, Pepin J, Wilcox MH. Guías de práctica clínica para la infección por *Clostridium difficile* en adultos: actualización 2010 realizada por la Sociedad de Salud Epidemiológica Norteamericana y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Norteamérica. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010; 31.
- Despande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Rolston DK, Sferra TJ, Hernandez AV, Donskey CJ. Community-associated *Clostridium difficile* infection and antibiotics: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68: 1951-61.
- Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, McFarland LV, Mellow M, Zuckerbraun BS. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* Infections. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108: 478-98.
- Debas SB, Bauer MP, Kuijper EJ, The Committee. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect.* 2013. doi: 10.1111/1469-0691. 12418
- Rao S, Kuofer Y, Pagala M, Chapnick E, Tessler S. Systemic absorption of oral vancomycin in patients with *Clostridium difficile* infection. *Scand J Infect Dis.* 2011; 43: 386-8.
- Malzke GR, Halstenson CE, Olson PL, Collins AJ, Abraham PA. Systemic absorption of oral vancomycin in patients with renal insufficiency and antibiotic-associated colitis. *Am J Kidney Dis.* 1987; 9: 422-5.
- Chihara S, Shimizu R, Furukata S, Hoshino K. Oral vancomycin may have significant absorption in patients with *Clostridium difficile* colitis. *Scand J Infect Dis.* 2011; 43: 149-50. doi: 10.3109/00365548.
- Aradhya S, Manian FA, Hafidh SA, Bhutto SS, Alpert MA. Significant absorption of oral vancomycin in a patient with *Clostridium difficile* colitis and normal renal function. *South Med J.* 2006; 99: 518-20.
- Fekety R, Silva J, Kauffman C, Buggy B, Deery HG. Treatment of antibiotic-associated *Clostridium difficile* colitis with oral vancomycin: comparison of two dosage regimens. *Am J Med.* 1989; 86: 15-9.
- Lam SW, Bass SN, Neuner EA, Bauer SR. Effect of vancomycin dose on treatment outcomes in severe *Clostridium difficile* infection. *Int J Antimicrob Agents.* 2013; 42: 553-8.

I. Loizaga Díaz¹, B. Balzola Regout², M.ª L. Vilella Ciriza² y G. Ezpeleta Lobato³

¹Servicio de Farmacia. Residente farmacia hospitalaria. Hospital Universitario de Basurto. ²Servicio de Farmacia. Farmacéutica Adjunta. Hospital Universitario de Basurto. ³Servicio de Microbiología. Médico Adjunto. Hospital Universitario de Basurto.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: irune.loizagadiaz@osakidetza.net
(Irene Loizaga Díaz).

Recibido el 21 de noviembre de 2013; aceptado el 12 de abril de 2014.
DOI: 10.7399/FH.2014.38.2.1134

Manejo de artritis idiopática juvenil sistémica en pediatría con agentes biológicos: a propósito de un caso



Management of systemic idiopathic juvenile arthritis in pediatrics with biological agents: a propos of a case

Introducción

La artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) es la forma más grave de artritis juvenil, representando aproximadamente el 10% de los casos de artritis en niños, caracterizada por artritis destructiva acompañada de fiebre de al menos 2 semanas de duración y otras manifestaciones como rash característico coincidente con picos febriles, hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatía generalizada. En la analítica se observa anemia, leucocitosis con neutrofilia y VSG y PCR aumentadas¹.

Su tratamiento es a menudo complicado, asociado principalmente al uso prolongado de corticosteroides, y con riesgo de secuelas y morbilidad como el síndrome de activación macrofágica y efectos a largo plazo como retraso del crecimiento, discapacidades en articulaciones y huesos y consecuencias sociales y de desarrollo en estos pacientes jóvenes^{2,3}. Para mejorar la calidad de vida el tratamiento debe ser precoz, controlando la actividad de la enfermedad y evitando el uso prolongado de corticosteroides.

Hasta hace poco tiempo su tratamiento lo constituían principalmente los corticoides, AINEs y metotrexate. En los últimos años los agentes biológicos han supuesto una alternativa con expectativas de mejoría clínica en los pacientes refractarios.

Descripción del caso

Niña de 20 meses que ingresa por síndrome febril prolongado de 5 meses de evolución, intermitente en los primeros meses y constante en los 2 siguientes, con temperatura máxima menor de 39° e intermitente en los dos últimos meses. Presenta exantema maculopapuloeritematoso, evanescente en tronco y parte proximal de extremidades, linfadenopatías desde los 13 meses de edad, afectando a ganglios cervicales, axilares e inguinales y hepatomegalia. En los datos analíticos se observa anemia (9,3 g/dl), leucocitosis (27.340/mm³) y VSG aumentada. Las manifestaciones clínicas y analíticas sugieren AIJs, iniciándose tratamiento con prednisona oral a 2 mg/kg/día (10 mg cada 12 horas). Al mes se reduce la dosis añadiéndose un antagonista de receptor de interleucina 1 (Anakinra) a 1 mg/kg/día por vía subcutánea.

Tras 2 semanas de tratamiento presenta hipertransaminemia de probable etiología viral, retirándose el anakinra, lo que ocasiona un empeoramiento clínico con reaparición de lesiones cutáneas, artralgiyas y febrícula, necesitando altas dosis de corticoides para el control de la enfermedad, por lo que se solicita a la Comisión de Farmacia y Terapéutica (CFT) del Hospital el uso fuera de indicación de canakinumab.

Canakinumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano que se une con alta afinidad a la inter-

leucina humana-1 beta, neutralizando así su actividad biológica⁴. En el momento de la solicitud canakinumab estaba indicado para el tratamiento de los Síndromes Periódicos Asociados a la Criopirina (CAPS) en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años, pero se dispone de un estudio⁵ recién publicado con resultados de este fármaco en AIJ en niños de más de 4 años administrado a 4mg/kg subcutáneo cada 4 semanas. La CFT acuerda aprobarlo y se inicia tratamiento a 2 mg/kg cada 4 semanas para comprobar tolerancia. Dado el peso de la paciente, el Servicio de Farmacia reformula el vial para poder utilizarlo en varias dosis y ser más eficiente.

Se observa una adecuada tolerancia y buena respuesta al biológico a dosis de 2 mg/kg/4 semanas, desapareciendo los síntomas, que permite reducir la dosis de corticoide a 8 mg/día, continuando la buena evolución. Se aumenta la dosis de canakinumab a 3 mg/kg/4 semanas y se descalca el corticoide hasta suspender.

Tras 6 meses de tratamiento sufre una nueva recaída con febrícula mantenida, irritabilidad y algunas lesiones cutáneas por lo que se aumenta la dosis de canakinumab a la óptima prevista de 4 mg/kg/4 semanas, reintroduciendo corticoides. La enfermedad se mantuvo estable a pesar de un proceso infeccioso que remite sin complicaciones secundarias, durante el cual se suspende la administración del biológico.

A los 7 meses de tratamiento se añade metotrexate 7,5 mg/semanal subcutáneo junto con folinato cálcico, 7 mg/semana, debido al desarrollo de manifestaciones articulares en codos y carpos que aparecen dolorosos e inflamados. Ocho semanas después se produce un cuadro con alteración de la coagulación e hipertrasaminemia, probablemente secundario al tratamiento con metotrexate, y monocitosis que obliga a su ingreso y la suspensión de metotrexate y canakinumab. Durante el ingreso la paciente evoluciona favorablemente y se diagnostica de AIJs de curso poliarticular activa, por lo que se decide iniciar etanercept 0,4 mg/kg/semana vía subcutánea para el tratamiento de las manifestaciones articulares. Aunque la respuesta clínica al nuevo biológico es satisfactoria, se suspende su administración durante 15 días debido a una nueva elevación de las transaminasas hasta su resolución. 2 meses después la paciente ingresa para artrocentesis en ambas rodillas. A partir de entonces la paciente mantiene el tratamiento con etanercept 0,4mg/semana continuando la mejoría sin lesiones cutáneas ni fiebre y permitiendo el descenso de corticoides hasta 4 mg/día.

Comentario

Se trata del primer caso de tratamiento en nuestro centro con canakinumab para la AIJs. La respuesta clínica se mantiene durante unos 7 meses, permitiendo menor dosis de corticoides, con el desarrollo de infecciones virales como principal efecto adverso. Estos resultados coinciden con los datos conocidos en el momento de su autorización en nuestro centro⁵ y con otro estudio⁶ publicado posterior-

mente. La enfermedad varió su clínica de una forma sistémica a otra articular, donde fue necesario el cambio de biológico para su control. Este patrón es habitual en la evolución de la AIJs, que suele cursar durante unos 4-6 meses con picos de fiebre y manifestaciones cutáneas, produciéndose posteriormente una quiescencia en las manifestaciones sistémicas y presencia de artralgia y/o artritis⁷.

Los diferentes biológicos disponibles (anakinra, etanercept y el recién comercializado canakinumab) junto a metotrexate permiten controlar la clínica de esta patología en sus formas sistémica y articular, disminuyendo el uso de corticoides y mejorando la calidad de vida de los pacientes. No obstante poseen efectos adversos importantes que obligan a un estrecho seguimiento. En nuestra paciente el uso de canakinumab en monoterapia fue bien tolerado y permitió un mejor control de la enfermedad sistémica y un descenso en la pauta de corticoides. Los efectos secundarios a largo plazo son aún desconocidos. La evolución clínica hacia una presentación articular de la enfermedad acabó determinando el cambio de biológico. Actualmente canakinumab está ya autorizado⁸ para el tratamiento de la AIJs.

Bibliografía

1. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2011; 377: 2138-49.
2. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Besana C, Foti T, Ruperto N et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr*. 2005; 146: 598-604.
3. Garrido Colino C, Saavedra Lozano J. Tratamiento con anakinra en artritis idiopática juvenil de comienzo sistémico refractaria a otras terapias. *Elsevier Doyma. Anales de Pediatría*. 2008; 68: 305-6.
4. Ficha técnica. Ilaris® [monografía en Internet]. [consulta 15-01-2014] Disponible en <http://www.ema.europa.eu/docs/esES/documentlibrary/EPAR-Product-Information/human/001109/WC500031680.pdf>
5. Ruperto N, Quartier P, Wulffraat N, Woo P, Ravelli A, Mouy R et al. A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of Canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. *Arthritis & Rheumatism*. 2012; 64: 557-67.
6. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat N, Horneff G et al. Two randomized trials of Canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012; 367: 2396-406.
7. Lehman Thomas JA. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: Course, prognosis and complications [monografía en internet]. Up to date; 2013 [acceso 15 de enero 2014]. Disponible en <http://www.uptodate.com/>. B. Informe EPAR. Ilaris® [monografía en Internet]. [consulta 11-10-2013]. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001109/WC500152041.pdf

M.ª T. Brieva Herrero¹, I. Pérez², M. Cardenas² y B. Isla²

¹UGC Farmacia. ²Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariat.brieva.sspa@juntadeandalucia.es (María Teresa Brieva Herrero).

Recibido el 21 de febrero de 2014; aceptado el 25 de abril de 2014.

DOI: 10.7399/FH.2014.38.2.7368

Rituximab intralesional en linfoma de anejos oculares



Intralesional rituximab in ocular adnexal lymphoma

Introducción

El linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT), es el linfoma primario más frecuente de anejos oculares^{1,2}. No hay un consenso establecido sobre el tratamiento a seguir, sobre todo en los casos de estadio IE (sistema de estadificación Ann Arbor). Se han descrito distintas líneas de tratamiento que incluyen resección quirúrgica, quimioterapia, radioinmunoterapia con Y-90 ibritumomab, radioterapia, inmunoterapia³, antibioterapia (por su relación etiológica con *Helicobacter pylori*, *Chlamydia psittaci* y otros agentes infecciosos)^{4,5} así como interferón intralesional. Una opción novedosa es la utilización de rituximab intralesional. El rituximab es un anticuerpo monoclonal dirigido al antígeno de membrana CD20, fosfoproteína localizada en linfocitos pre-B y B maduros. En 2011 se publicaron 2 estudios piloto que utilizaban rituximab intralesional como tratamiento de este tipo de linfomas. Se trata de dos estudios con 3 y 5 pacientes con linfoma MALT ocular primario^{6,7} que concluyeron, de forma preliminar, que esta terapia podría ser una alternativa en pacientes con linfoma no Hodgkin CD20 positivo. Recientemente, Savino et al publicaron un estudio de seguimiento a partir de su estudio piloto incluyendo 2 nuevos pacientes (la mediana del periodo de seguimiento fue de 4 de años); 5 de los 7 pacientes obtuvieron remisión completa, 1 de ellos tras radioterapia, y 2 pacientes tuvieron remisión subjetiva de los síntomas y estabilización de la enfermedad⁸. El estudio concluyó que rituximab intralesional es una opción terapéutica bien tolerada y podría ser efectiva para tratar linfomas extranodales CD20+, incluso en pacientes inicialmente refractarios al tratamiento de inmunoterapia intravenosa con rituximab.

Pretendemos con esta carta, divulgar el uso y la eficacia de utilización de rituximab intralesional de un caso en nuestro hospital.

Caso clínico

Mujer de 61 años en seguimiento por oftalmología desde el año 2008 por una blefaritis y meibomitis severas en ambos ojos (AO) y queratitis filamentosa en ojo izquierdo (OI). Historia de gastritis crónica y episodios de cólicos nefríticos.

En 2012, se observa en la conjuntiva una lesión elevada y amarillenta compatible con hiperplasia linfoide benigna

en el ojo derecho (OD). La biopsia confirmó un proceso linfoproliferativo B de bajo grado, tipo MALT, con afectación conjuntival bilateral en estadio IE. Inmunohistoquímica positiva para CD20 y Bcl 2 y negativa para CD3, CD5, CD23, Bcl 6 y CD10. Se descartó infiltración del linfoma con aspirado y biopsia de médula ósea. A su vez, se le detectó *Helicobacter pylori*, instaurando triple tratamiento erradicador (amoxicilina, claritromicina y omeprazol). La serología descartó otros agentes infecciosos.

Inició terapia sistémica con rituximab semanal, a dosis de 375 mg/m². A su vez, se consideró continuar tratamiento con doxiciclina que ya había recibido anteriormente para la blefaritis, en dosis de 100 mg al día. Tras 4 semanas de terapia intravenosa se observa recidiva del proceso linfoproliferativo. Basándose en los casos reportados por Savino et al y Ferreri et al, se optó por administrar rituximab intralesional a una concentración de 6 mg/ml en AO. Cada dosis se preparó en el Servicio de Farmacia para su uso inmediato siguiendo las buenas prácticas de elaboración de preparados oftálmicos. Se partió de 1,8 ml de rituximab (10 mg/ml) y 1,2 ml de lidocaína al 2% traspasando la mezcla, con un filtro de 0,22 µm, a una jeringa lista para aplicar en quirófano. El protocolo consistió en una administración semanal durante 4 semanas seguido de una administración mensual durante 6 meses. Las inyecciones subconjuntivales fueron de 0,6 a 0,7 ml (3,6 mg a 4,2 mg de rituximab), poniendo aproximadamente 0,2 ml en 1/3 interno, 1/3 medio y 1/3 externo en cada fondo de saco en AO. Después de cada inyección se recomendó el uso de colirios de tobramicina y dexametasona (como profilaxis antibiótica y antiinflamatorio, respectivamente) cada 12 horas durante 3 días. También se prescribió colirio de suero autólogo cada 6 horas para prevenir ojo seco y por posible mejora de la respuesta al tratamiento. Después de la segunda administración se prescribió un colirio de acetilcisteína al 10%, indicada para la queratitis filamentosa y el ojo seco. Tras la segunda administración, se apreció disminución de tejido linfoide en AO y tras la octava solo se observó una placa de tejido linfoide en 1/3 externo del fondo de saco de OD y no se observaron lesiones en OI. Al mes de finalizar el ciclo de tratamiento no se vieron lesiones compatibles con linfoma, aunque la blefaritis seguía presente. Como efecto adverso, la paciente refirió molestias por ojo seco.

Discusión

La eficacia de rituximab intravenoso en el tratamiento de linfomas foliculares CD20+ ha sido ampliamente testada, y actualmente otras vías de administración, como la subcutánea, están cobrando interés.

Recientemente, los estudios publicados sobre el tratamiento para el linfoma folicular primario localizado en los anejos oculares, plantean el uso de rituximab intralesional. Esta nueva vía destaca por ser efectiva y no tener

efectos adversos apreciables, pudiendo ser una alternativa a tratamientos convencionales más agresivos, como la radioterapia y quimioterapia, o para pacientes que no son candidatos a los mismos.

La experiencia con nuestra paciente, tras un seguimiento de 9 meses, ha tenido un resultado muy positivo. Sin embargo, al tratarse de un solo caso es difícil obtener conclusiones definitivas. En cambio, sí se puede afirmar que el resultado coincide con los resultados obtenidos por Savino et al⁸ y el grupo de Ferreri⁷, en los que se observaron remisiones completas, incluso en pacientes que habían sido refractarios al tratamiento con rituximab intravenoso, como nuestra paciente. Además, Ferreri sugiere que el uso concomitante de suero autólogo mejora la respuesta al tratamiento, debido al aumento de la concentración local de proteínas C3 y C4. La administración del colirio de suero autólogo, que es terapia estándar para casos de ojo seco, también mejoraría los síntomas de ojo seco, principal efecto secundario en este tratamiento.

El escaso número de casos reportados puede deberse a que, aunque el linfoma MALT es el tipo más común de linfomas de anejos oculares, ocupa tan solo un 8% del total de los linfomas no Hodgkin extranodales, los cuales suponen el 1-2% de todos los no Hodgkin⁹. Además, el linfoma conjuntival primario de afectación bilateral es una enfermedad extremadamente rara.

En conclusión, el rituximab intralesional en este tipo de linfomas que expresan el antígeno CD20 es una línea aceptable de tratamiento local.

Bibliografía

1. Goda JS, Le LW, Lapperriere NJ, Millar B-A, Payne D, Gospodarowicz MK et al. Localized orbital mucosa-associated lymphoma tissue lymphoma managed with primary radiation therapy: efficacy and toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2011 Nov 15 [citado 13-11-2013]; 81: e659-66. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/journal/03603016/81>
2. Seker M, Ozdemir B, Bilici A, Ustaalio lu BB, Sonmez B, Yilmaz BE et al. Bilateral conjunctival MALT lymphoma mimicking chronic conjunctivitis. *Onkologie*. 2010; 33: 317-20.
3. Ferreri AJM, Ponzoni M, Martinelli G, Muti G, Guidoboni, Doccetti R, Doglioni C. Rituximab in Patients with Mucosal-Associated Lymphoid Tissue-Type Lymphoma of the Ocular Adnexa. *Haematologica* [Internet]. 2005; 90: 1578-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16266908>
4. Lee S-B, Yang J-W, Kim C-S. The association between conjunctival MALT lymphoma and *Helicobacter pylori*. *Br J Ophthalmol*. 2008; 92: 534-6.
5. Ferreri AJM, Govi S, Pasini E, Mappa S, Bertoni F, Zaja F et al. *Chlamydia psittaci* eradication with doxycycline as first-line targeted therapy for ocular adnexal lymphoma: final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 Aug 20 [citado el 13-11-2013]; 30: 2988-94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22802315>
6. Savino G, Battendieri R, Balia L, Colucci D, Larocca LM, Laurenti L et al. Evaluation of intraorbital injection of rituximab for treatment of primary ocular adnexal lymphoma: a pilot study. *Cancer Sci* [Internet]. 2011 Aug [citado el 17-01-2014]; 102: 1565-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21564418>
7. Ferreri AJM, Govi S, Colucci A, Crocchiolo R, Modorati G. Intralesional rituximab: a new therapeutic approach for patients with conjunctival lymphomas. *Ophthalmology*. 2011; 118: 24-8.
8. Savino G, Battendieri R, Gari M, Grazia Caputo C, Laurenti L, Blasi MA. Long-term outcomes of primary ocular adnexal lymphoma treatment with intraorbital rituximab injections. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013; 139: 1251-5.
9. Stefanovic A, Lossos IS. Review article Extranodal marginal zone lymphoma of the ocular adnexa. *Blood*. 2009; 114: 501-10.

P. Crespo Robledo y M. J. Vázquez Castillo

Hospital Universitario de Móstoles. España.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: palocres@gmail.com
(Paloma Crespo Robledo).

Recibido el 1 de abril de 2014; aceptado el 3 de mayo de 2014.

DOI: 10.7399/FH.2014.38.2.7474