ISSN: 1130-6343

Farmacia HOSPITALARIA

Volumen 39. Número 3. Mayo-Junio 2015

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

Editorial

127 **Biosimilares: viejas polémicas con nuevos argumentos**
José Luis Poveda-Andrés y Virginia Bosó-Ribelles

Artículo especial

130 **Técnicas de obtención del plasma rico en plaquetas y su empleo en terapéutica osteoinductora**
Raquel Moreno, Marisa Gaspar Carreño, José Jiménez Torres, José María Alonso Herreros, Ana Villimar y Piedad López Sánchez

Originales

137 **Implantación de un robot para la elaboración de antineoplásicos**
M.P. Pacheco, A.E. Arenaza, A. Santiago, C. Bilbao, M.D. Zamora y M.L. Arias

147 **Etanercept en la enfermedad de injerto contra huésped aguda refractaria a corticoides**
Silvia González Munguía, Moisés Pérez León, Marta Piñero González, Marina Magnolia Díaz Pestano, Rafael Molero Gómez y Hugo Daniel Luzardo Henríquez

152 **Diseño y validación de una encuesta de satisfacción con la atención farmacéutica recibida en las consultas de farmacia hospitalaria**
Patricia Monje-Agudo, Yolanda Borrego-Izquierdo, Mª de las Aguas Robustillo-Cortés, Rocío Jiménez-Galán, Carmen V. Almeida-González y Ramón A. Morillo-Verdugo

157 **Experiencia del uso fuera de indicación de Eltrombopag en el tratamiento de la trombocitopenia asociada a tumores sólidos**
María Henar García Lagunar, Pablo Cerezuela Fuentes, Mónica Martínez Penella, Dolores Paula Gutiérrez-Meca Maestre, María García Coronel y María José Martínez Ortiz

161 **Análisis coste-efectividad de Belimumab en pacientes con lupus eritematoso sistémico en España**
Silvia Díaz-Cerezo, Ángel María García-Aparicio, Javier Parrondo y Laura Amanda Vallejo-Aparicio

Artículo de opinión

171 **Trastuzumab emtansina en carcinoma de mama HER2 positivo metastásico o localmente avanzado; informe de evaluación GENESIS-SEFH**
Patricia Miranda Romero y Roberto Marín Gil

Comunicaciones breves

176 **Off-label y la utilización sin licencia de medicamentos en un hospital pediátrico de Brasil**
Vanessa Pereira Gomes, Kédma Melo da Silva, Suely Oliveira Chagas and Igor Rafael dos Santos Magalhães

181 **Nab-Paclitaxel asociado a gemcitabina en el tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico: experiencia de uso**
Elena Ferris Villanueva, Mónica Martínez Penella, Pablo Cerezuela Fuentes, Rocío Guerrero Bautista, Andrés García Márquez y María Del Carmen Mira Sirvent

Cartas al director

186 **Desenlace fatal por administración subcutanea de Peg-Interferon α2b en paciente vhc en biterapia**
Andrea Domínguez Gozalo, Francisco J. Hidalgo Correas, Elena García Benayas y Benito García Díaz

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

Jefe de Servicio de Farmacia del Complexo Hospitalario Universitario de Vigo (Chuvi). Sergas.

guadalupe.pineiro.corrales@sergas.es

Editor Jefe

Javier Sanz Valero

Universidad Miguel Hernández (San Joan de Alicante)

jsanz@umh.es

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

D. Miguel Ángel Calleja Hernández

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

Normas de publicación de la revista: http://www.grupoaulamedica.com/FH/normas_de_publicacion.asp

aula médica formación en salud

Edición y Administración
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. 2015
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 2015 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. Mª Dolores Solano Aramendia

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. Blanca de la Nogal Fernández

Delegado Autonómico Castilla-La Mancha
Dña. Carmen Encinas Barrios

Delegado Autonómico Cataluña
Dña. Edurne Fernández de Gamarra Martínez

Delegado Autonómico Comunidad de Madrid
Dña. Eva Negro Vega

Delegado Autonómico Comunidad de Murcia
Dña. Elena Pilar Urbieta Sanz

Delegado Autonómico Comunidad Valenciana
D. Javier García Pellicer

Delegado Autonómico Extremadura
D. Luis Carlos Fernández Lisón

Delegado Autonómico Galicia
Dña. Guadalupe Piñeiro Corrales

Delegado Autonómico La Rioja
Dña. Rebeca Apiñaniz Apiñaniz

Delegado Autonómico Navarra
Dña. Azucena Aldaz Pastor

Delegado Autonómico País Vasco
Dña. Mª Dolores Martínez García

Delegado Autonómico Principado de Asturias
Dña. Ana Lozano Blázquez

Vocal de Residentes
Dña. Elia Márquez Güell

Farmacia HOSPITALARIA

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

Directora

Dra. Guadalupe Piñeiro Corrales
Jefe de Servicio de Farmacia del Complexo Hospitalario Universitario de Vigo (Chuvi). Sergas.
guadalupe.pineiro.corrales@sergas.es

Editor Jefe

Javier Sanz Valero
Universidad Miguel Hernández
(San Joan de Alicante)
jsanz@umh.es

Comité editorial

Ana Álvarez Díaz
Hospital Ramon y Cajal - Madrid
aalvarezd@salud.madrid.org

Olga Delgado Sánchez
Hospital Son Espases - Palma De Mallorca
olga.delgado@ssib.es

Milagros García Peláez
Hospital Parc Tauli - Sabadell
icosgp@gmail.com

Álvaro Giménez Manzorro
Hospital Gregorio Marañón - Madrid
alvaro.gimenez@salud.madrid.org

Olatz Ibarra Barrueta
Hospital De Galdakao - Galdakao
olatzibarra@gmail.com

Eduardo López Briz
Hospital Universitario y Politécnico La Fe - Valencia
lopez_edubri@gva.es

Mª Carmen López Cabezas
Hospital Clinic i Provincial - Barcelona
mclopez1@clinic.ub.es

Irene Mangues Bafalluy
Hospital Arnau De Vilanova - Lérida
imangues.lleida.ics@gencat.cat

Juan Enrique Martínez De La Plata
Hospital De Poniente - El Ejido
juanenriquemartinezdelaplata@gmail.com

Cecilia Martínez Fernández-Llamazares
Hospital Gregorio Marañón - Madrid
cecilia.martinez@salud.madrid.org

José Manuel Martínez Sesmero
Hospital Virgen de la Salud - Toledo
jmmartinezs@gmail.com

Javier Merino Alonso
Hospital Nuestra Señora de Candelaria - Sta. Cruz De Tenerife
fmeralo@gobiernodecanarias.org

Xavier Milara Paya
Hospital Arnau De Vilanova - Valencia
xmilara@hotmail.com

Rosario Olivera Fernández
Estructura Organizativa de Gestión Integrada - Pontevedra
rosario.olivera.fernandez@sergas.es

Mª José Otero López
Hospital Univ. Salamanca - Salamanca
mjotero@telefonica.net

Javier Sáez de la Fuente
Hospital Infanta Leonor - Madrid
javier.saezdela@salud.madrid.org

Mariola Sirvent Ochando
Clínica Vistahermosa - Alicante
m.sirvento@telefonica.net

Marisol Ucha Sanmartin
Estructura Organizativa de Gestión Integrada - Vigo
marisol.ucha.sanmartin@sergas.es

Comité científico

Armando João Alcobia da Silva Martins
Hospital Garcia de Orta Almada - Portugal

Teresa Bermejo Vicedo
Hospital Ramon y Cajal Madrid

Angel Carracedo Alvarez
Universidad de Santiago de Compostela Santiago de Compostela - España

Matthew C. Grissinger
Institute for Safe Medication Practices Horsham (Pensilvania) - Estados Unidos

José Antonio de Oliveira Batistuzzo
Faculdade de Farmácia Oswaldo Cruz São Paulo - Brasil

Jesus Rodriguez Baño
Unidad Intercentros de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva, Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío Sevilla - España

Rita Shane
Cedars-Sinai Medical Center Beverly (Los Angeles) - Estados Unidos

Anthony Sinclair
Birmingham Children's Hospital NHS Foundation Trust Birmingham Reino Unido

Arash Talebi Dabestani
New York University Langone Medical Center New York - Estados Unidos

William Thornhill
Evelina London Children's Hospital Londres

Loyd Vernon Allen Jr.
International Journal of Pharmaceutical Compounding Edmond (Oklahoma) Estados Unidos

Jean Vigneron
University Hospital Vandoeuvre - Francia

NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REVISTA

Política editorial

La revista Farmacia Hospitalaria es el órgano de expresión de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Publica artículos en español o inglés relacionados con la terapia farmacológica y el desarrollo profesional de la especialidad a la que representa.

Los artículos deben enviarse a la revista a través del sistema *online* de gestión. Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas en su última versión (disponible en http://www.icmje.org), y ajustarse a las normas aquí presentadas. La falta de consideración de estas instrucciones, además de producir un retraso en el proceso editorial, puede causar el rechazo del trabajo.

Igualmente, la falta de adherencia de los trabajos presentados a las instrucciones recogidas en este documento causará la devolución del trabajo a sus autores para que subsanen las deficiencias encontradas antes de proseguir con el proceso editorial.

Los artículos que se remitan deben ser originales e inéditos y no habrán sido publicados con anterioridad ni estar en evaluación en ninguna otra revista.

Todos los manuscritos se someterán a un proceso estandarizado de revisión anónima «por pares». El comité editorial remitirá a los/as autores/as el informe de los/as revisores/as, que también será anónimo, y al que deberán contestar de acuerdo con las recomendaciones que se les indiquen. Posteriormente se confirmará la aceptación del manuscrito. En todo caso, el comité editorial se reserva el derecho de rechazar los originales que no juzgue apropiados, así como proponer las modificaciones que considere oportunas. Las cartas al director pueden ser aceptadas directamente por el/la directora/a, previo informe del comité editorial. Los/as autores/as que consideren muy importante la rápida publicación de su trabajo deberán indicarlo expresamente en la carta de presentación, justificándolo adecuadamente. A juicio del comité editorial de la revista estos trabajos tendrán un proceso de revisión preferente. Los juicios y opiniones emitidos en los artículos, así como los posibles errores o falsedades, son responsabilidad exclusiva de los/as autores/as.

Todos los artículos aceptados quedan como propiedad de Farmacia Hospitalaria y, por tanto, de la SEFH, y no podrán ser reproducidos en parte o totalmente sin su permiso. Los/as autores/as ceden, en el supuesto de publicación, de forma exclusiva los derechos de edición, reproducción, distribución, traducción y comunicación pública (por cualquier medio o soporte sonoro, audiovisual o electrónico) de su trabajo. El comité editorial de Farmacia Hospitalaria podrá incluir el artículo en los índices nacionales e internacionales o bases de datos que considere oportuno. Para ello, se adjuntará una carta de cesión de derechos en el momento del envío del trabajo a través del sistema *online* de gestión de manuscritos.

Tipos y extensión de los artículos

Editorial. Puede ser de carácter científico o de carácter profesional referente a aspectos relacionados con los órganos de gestión de la SEFH, con los comités de la revista, temas actuales de la farmacia hospitalaria o de la terapéutica en general. También puede publicarse un editorial previa solicitud de los/las autores/as interesados/as y valoración por el comité editorial (se recomienda consultar previamente con el editor/a jefe de la revista).

Original. Trabajo de investigación cuantitativa o cualitativa relacionado con cualquier aspecto de la investigación en el campo de la farmacia hospitalaria.

Este tipo de artículo debe incluir un texto antes de la introducción en el que se explique qué aporta el estudio realizado a la literatura científica, con el fin de ofrecer a los/las lectores/as una visión general del contenido más relevante, (ver procedimiento de envío, segundo documento, aportación a la literatura científica).

Original breve. Trabajo de la misma característica que el original, que por sus condiciones especiales y concreción, puede ser publicado de manera más abreviada.

Revisión. Trabajo de revisión, preferiblemente mediante metodología sistemática, con o sin meta-análisis, sobre temas relevantes y de actualidad para la farmacia hospitalaria.

Artículo de opinión. Los trabajos publicados en esta sección pueden ser encargados por el comité editorial o remitidos espontáneamente por los/las autores/as. Todos los trabajos recibidos para esta sección serán sometidos a revisión por el comité editorial, y si procede son enviados a revisores/as externos/as. Salvo que se indique de forma expresa, no representará la postura oficial del comité editorial de la revista ni de la SEFH.

Cartas al director. Tendrá cabida en esta sección cualquier comunicación breve que comente:

- Casos clínicos que describan nuevos acontecimientos adversos a medicamentos, nuevas interacciones, efectos paradójicos, comportamientos farmacocinéticos atípicos, evaluación de la efectividad de tratamientos o cualquier otro hallazgo «relevante» basado en un caso.
- Comentarios sobre una publicación previamente aparecida en la revista. Tendrán preferencia y se publicarán de forma más rápida las cartas que hagan referencia a artículos aparecidos en el número anterior.
- Comentarios sobre la línea editorial de la revista, el desarrollo de la especialidad, cuestiones relativas al sistema sanitario, a la investigación y al desarrollo de nuevos fármacos, o a noticias de actualidad científica, siempre que tengan un claro interés para la farmacia hospitalaria.

Extensión orientativa de los artículos

Tipo de artículo	*Resumen*	*Texto*	*Tablas y figuras*	*Referencias*
Editoriales	- - -	2.000 palabras	1	10
Originales	Estructurado 250 palabras	3.500 palabras	6	30
Originales breves	Estructurado 150 palabras	2.000 palabras	3	15
Revisión	Estructurado 300 palabras	6.000 palabras	6	150
Opinión	250 palabras	2.000 palabras	2	15
Cartas al director	- - -	400 palabras	1	5

Eventualmente se podrá incluir, en la edición electrónica, una versión más extensa o información adicional.

NORMAS DE PRESENTACIÓN

Aspectos formales del artículo

Farmacia Hospitalaria publica artículos en español y en inglés. Cuando el artículo esté en inglés, antes de su envío a la revista debe ser revisado por una persona angloparlante y, en todo caso, ha de incluir tanto un resumen en español como en inglés.

El texto debe presentarse en formato Word, con un interlineado de 1,5 en todas sus secciones, márgenes de 2 centímetros y con las páginas numeradas en la parte inferior derecha. Se evitará el uso de abreviaturas en el título y en el resumen del trabajo. La primera vez que aparezca una abreviatura en el texto debe estar precedida por el término completo a que se refiere, excepto en el caso de unidades de medida. Éstas se expresarán preferentemente en Unidades del Sistema Internacional. Las cifras decimales se separan de las unidades mediante una coma y los millares se indican mediante un punto. En los artículos en inglés se deberá seguir la puntuación correspondiente (unidades mediante un punto y millares con una coma).

Recomendaciones para la publicación

Farmacia Hospitalaria se adhiere a los «requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas» elaborados el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, en su edición más actual, cuyo texto oficial se encuentra disponible en: http://www.icmje.org/

Para la publicación de sospechas de reacciones adversas a medicamento se deberán seguir las directrices promulgadas por el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano; texto disponible en: http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/guidelines-traducidas-2007.pdf

A la hora de redactar artículos sobre farmacoeconomía se deberá seguir el Consenso sobre Criterios en Economía de la Salud; texto disponible en: http://hdl.handle.net/1871/23210/

Para realización de ensayos clínicos hay que considerar las normas dictadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, disponible en: http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/ensayosClinicos.htm; y figurar en el registro español de estudios clínicos (el código de identificación debe hacerse constar en el artículo de publicación).

Guías para la publicación de diseños específicos

Farmacia Hospitalaria recomienda seguir la guía STROBE (*STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology*) para la publicación de estudios observaciona-

les (transversales, casos y controles, y cohortes), disponible en: http://www.strobe-statement.org/; CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) para los ensayos clínicos, disponible en: http://www.consort-statement.org/; TREND (*Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs*) para los estudios de intervención no aleatorizados, disponible en: http://www.cdc.gov/trendstatement/; STARD (*STAndards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies*) para artículos sobre pruebas diagnósticas; disponible en: http://www.stard-statement.org/ y PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) para revisiones sistemáticas y meta-análisis, disponible en: http://www.prisma-statement.org/. Para más información sobre informes relacionados con la investigación sanitaria puede consultarse el sitio Web de EQUATOR Network, centro de recursos para la presentación correcta de informes sobre estudios de investigación sanitaria (http://www.espanol.equator-network.org/home/).

Adherencia a recomendaciones éticas

Los estudios enviados, en caso de que se hayan realizado con personas o animales, deberán haber sido evaluados y autorizados previamente por comités de investigación o de ensayos clínicos y confirmar que se adhiere a los principios básicos de la Declaración de Helsinki de la *World Medical Association* (texto disponible en: http://www.wma.net/es/20activities/10ethics/10helsinki/).

En especial se deberá informar que los datos de pacientes se han obtenido tras la firma de un consentimiento informado cuando éste sea necesario. Del mismo modo, los autores deberán declarar que se han seguido los protocolos establecidos por sus respectivos centros sanitarios para acceder a los datos de las historias clínicas a los fines de poder realizar este tipo de publicación con finalidad de investigación/divulgación para la comunidad científica. Todas estas condiciones deben figurar clara y detalladamente en el apartado de Métodos.

Cuando se presenten trabajos que analicen sospechas de reacciones adversas, deberá indicarse que tales han sido comunicadas al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFV-H). Para llevar a efecto tal notificación se podrá utilizar el portal http://www.notificaRAM.es

PROCEDIMIENTO DE ENVÍO

Los artículos deben remitirse por vía electrónica a través de la dirección Web http://www.aulamedica.es/gdcr/index.php/fh/index, donde se encuentra toda la información necesaria para realizar el envío. A través de esta página Web también podrá realizar un seguimiento del estado del artículo.

Los artículos se introducirán en el sistema en varios archivos:

- Primer documento que incluirá la página del título, carta de presentación, declaración de autoría, financiación, agradecimientos y conflicto de interés.
- Segundo documento con el cuerpo del texto (resumen y palabras clave, *abstract* y *keywords*, introducción, métodos, resultados, discusión, bibliografía, tablas y pies de figura).
- Figuras.

En el sistema de envío online se encontrarán instrucciones más detalladas.

Proceso de revisión: Siempre que se sugiera efectuar modificaciones en los artículos, los autores deberán remitir junto a la nueva versión del artículo una explicación detallada de las modificaciones realizadas, las sugeridas tanto por los informes de los expertos consultados como por el comité editorial de la revista.

Primer documento

Página del título: Contendrá el título del trabajo, los autores y su filiación, el autor responsable del manuscrito y su dirección, y el número de palabras de los resúmenes y del manuscrito.

El título deberá describir adecuadamente el contenido del trabajo y ser lo más conciso posible, en una sola frase (en general, no más de 15 palabras). Se deben evitar los acrónimos, códigos y símbolos que no sean de uso común.

Debe figurar una traducción fidedigna del título al inglés.

Los autores indicarán el nombre (sin abreviar) con uno o dos apellidos. Posteriormente y en línea inferior, se indicará el servicio o departamentos a los que pertenecen y la institución correspondiente. No se indicará el grado académico ni la categoría profesional de los/las autores/as. Es importante tener en cuenta los requisitos de autoría grupal. Farmacia Hospitalaria recomienda a los autores que definan su «apellido bibliográfico» mediante el uso de un sólo apellido o de los dos apellidos unidos por un guión, para evitar confusiones en las bases de datos bibliográficas. Aquellos autores que envíen el manuscrito con dos apellidos deben tener en cuenta que Farmacia Hospitalaria publicará los dos apellidos en la cabecera del artículo y enviará a las bases de datos en las que está indexada la referencia con los dos apellidos, no haciéndose responsable de las posibles confusiones en la citación posterior del autor.

El autor responsable de la correspondencia deberá estar claramente indicado, junto a su dirección profesional o particular completa, incluyendo número de teléfono y correo electrónico. Las direcciones postal y electrónica figurarán en la primera página del artículo si fuera publicado.

Recuento de palabras, indicando por separado el número de palabras del resumen en español y en inglés, y el número de palabras del texto principal (sin incluir la primera página, el resumen/abstract, la bibliografía, las tablas ni las figuras).

Carta de presentación: Debe incluirse un párrafo acerca de cuál es el mensaje principal, su aportación al conocimiento previo, la originalidad y la relevancia del trabajo. La carta de presentación debe indicar:

- El tipo de artículo, sin perjuicio de la decisión final del comité editorial de la revista.
- Que el trabajo no ha sido publicado previamente, ni se encuentra en proceso de revisión en ninguna otra revista.
- Que se han obtenido las adecuadas autorizaciones para la reproducción de material ya publicado (si es el caso) y que se entregarán a la editorial toda vez que el trabajo haya sido aceptado para publicación.
- Indicación y justificación, si procede, de la necesidad de un proceso rápido de publicación por la especial actualidad de la investigación o la rápida obsolescencia de los datos.

Además, debe dejar constancia del cumplimiento de las normas de la revista, y si hubiera trabajos que pudieran ser considerados publicación redundante se deberá explicar en este apartado, así como cualquier otra eventualidad que pueda ser de interés para el/la editor/a jefe de Farmacia Hospitalaria.

Declaración de autoría: En este apartado se incluirá un párrafo donde se especifique claramente cuál ha sido la contribución de cada uno/una de los autores/as, tanto en el trabajo como en la elaboración del artículo. Los requisitos de uniformidad para la presentación de manuscritos a revistas científicas establecen que las autorías deben basarse en la contribución sustancial, que debe darse simultáneamente a:

- La concepción y el diseño del trabajo, o a la recogida de datos, o al análisis y la interpretación de los datos.
- La escritura del artículo o su revisión crítica con importantes contribuciones intelectuales.
- La aprobación de la versión final para su publicación.

Deben cumplirse todas estas condiciones, ya que la participación exclusiva en la búsqueda y la obtención de fondos, en la recogida de datos o en el análisis estadístico, por ejemplo, no justifica la autoría, ni tampoco la supervisión general del trabajo. El/la autor/a responsable debe asegurar que todas las personas incluidas cumplen realmente los criterios de autoría, y que no se excluye a nadie que también los cumpla.

Financiación: Reconocimiento de las ayudas económicas y materiales que haya podido tener el estudio, e indicar el organismo, la agencia, la institución o la empresa, y el número de proyecto, convenio o contrato. En caso de no contar con financiación externa se hará constar «Sin financiación».

Agradecimientos: Sección donde deben aparecer, si procede, las personas que no reúnen todos los requisitos de autoría, pero que han facilitado la realización del estudio o del artículo. También es un lugar aceptable para citar personas o instituciones que han apoyado el estudio con trabajo o con fondos. Todas las personas mencionadas en la sección de agradecimientos deben conocer y aprobar su inclusión en dicha sección.

Conflicto de interés: Todos los artículos que se envíen a Farmacia Hospitalaria deben contener una declaración de los posibles conflictos de intereses de cada una de las personas firmantes. Los conflictos de intereses pueden ser laborales, de investigación, económicos o morales. Los/las autores/as, al enviar el manuscrito, deben indicar por escrito si existe alguno de estos conflictos. El/la editor/ jefe podrá requerir a los/las autores/as que esta declaración de conflictos se amplíe o detalle al máximo cuando lo considere oportuno. De la misma manera, si no hay ningún conflicto de intereses deberán hacerlo constar explícitamente «Sin conflicto de interés». La inclusión de esta información es requisito indispensable en todos los tipos de artículos anteriormente descritos para ser considerados por parte del comité editorial.

Segundo documento (cuerpo del artículo)

Resumen: En consonancia a las normas de Farmacia Hospitalaria, algunos trabajos deben contener un resumen (ver apartado sobre tipos y extensión de los artículos). Cuando se requiera un resumen estructurado, sus apartados serán: objetivo, método, resultados, conclusiones. El resumen se debe caracterizar por: 1) poder actuar como sustituto del texto si no se dispusiera de él; 2) estar desarrollado en términos concretos, mencionando los puntos esenciales del artículo; 3) no incluir citas bibliográficas, materiales o datos no mencionados en el texto; 4) no deberán utilizarse abreviaturas.

Palabras clave: Debajo del resumen se incluirán de tres a diez palabras clave que identificarán el contenido del trabajo para su inclusión en índices y bases de datos. Salvo

imposibilidad, deberán coincidir con los términos del *Medical Subject Headings* (MeSH) propuestos por la *U.S. National Library of Medicine*, disponibles en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh.

Abstract y keywords: Encabezando nueva página se incluirá la traducción al inglés del resumen y las palabras clave, con idéntica estructuración y orden.

Aportación a la literatura científica: En los artículos originales se incluirá un breve texto en el que se explique lo qué aporta el estudio, con el fin de ofrecer a los/las lectores/as una visión general del contenido más relevante. En este texto no debe copiarse literalmente el contenido del resumen. No contendrá abreviaturas.

Es recomendable incluir la siguiente información:

- Describir en un párrafo de 200 caracteres como máximo qué aporta el estudio realizado al conocimiento ya existente.
- Añadir un segundo párrafo (también de 200 caracteres como máximo) en el que se planteen las implicaciones de los resultados obtenidos, para la práctica, la investigación, las políticas o la farmacia hospitalaria en general.

Introducción: Será lo más breve posible, tratando de justificar la necesidad del trabajo que se presenta. Conviene centrar el problema con datos actuales. Deberá citarse solamente la bibliografía indispensable, según criterios de actualidad y relevancia en relación con los fines del estudio. No se incluirán datos o conclusiones del trabajo que se publica. El último párrafo de la introducción describirá el objetivo (o los objetivos) del trabajo.

Métodos: Se indicará el ámbito donde se ha realizado la investigación, el período o duración, las características de la serie estudiada, el criterio de selección empleado y las técnicas utilizadas, describiendo con precisión cómo se llevó a cabo el estudio, tipo de diseño utilizado, criterios de inclusión y exclusión, pautas de tratamiento, análisis estadístico, etc., y proporcionando los detalles suficientes para que la experiencia pueda repetirse sobre la base de la información aportada. Deberán identificarse los medicamentos o sustancias químicas que se han utilizado, la(s) dosis y vía(s) de administración.

En el caso de las revisiones es muy recomendable describir la búsqueda bibliográfica realizada, los criterios de inclusión y exclusión de los trabajos, el método de evaluación de la calidad de las evidencias encontradas y las técnicas de valoración del resultado que se considera.

Es importante seguir las guías y recomendaciones que proponen las normas de Farmacia Hospitalaria.

Resultados: Describen los hallazgos obtenidos con los materiales y métodos referidos, detallándose tanto los hallazgos positivos como los negativos. Los datos pueden mencionarse en el texto o en forma de tablas o figuras. No deben repetirse en el texto los datos de las tablas o figuras. Se resaltarán o resumirán sólo las observaciones importantes, en línea con el objetivo del estudio.

Discusión: Debe interpretar los resultados, resaltando los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones que de ellos se derivan. Debe relacionar las observaciones que se describen con otros estudios pertinentes. Los autores pueden exponer sus propias opiniones sobre el tema. Se debe discutir: el significado y la aplicación práctica de los resultados; las consideraciones sobre una posible inconsistencia de la metodología y las razones por las cuales pueden ser válidos los resultados; la relación con publicaciones similares y comparación en las áreas de acuerdo y desacuerdo, y las indicaciones y directrices para futuras investigaciones.

Por otra parte, debe evitarse que la discusión se convierta en una revisión del tema y que se repitan los conceptos que hayan aparecido en la introducción. Tampoco deben repetirse los resultados del trabajo. Se evitarán las afirmaciones gratuitas y las afirmaciones no apoyadas en los datos.

Tablas: Se presentarán en hojas aparte que incluirán:

- Numeración de la tabla con números arábigos, que se citará en el texto en orden correlativo.
- Título de la tabla en la parte superior y abreviaturas o siglas en la parte inferior.
- Una sola tabla por hoja.
- Cada columna debe llevar un encabezamiento. El contenido deberá ser autoexplicativo y los datos que se incluyan no deben repetirse ni en el texto ni en otras tablas o figuras. La revista admitirá tablas que ocupen hasta un máximo de una página de Farmacia Hospitalaria. Por tanto, en el caso de tablas muy extensas, se dividirán en varias partes, indicando en cada una de ellas que se trata de una continuación.
- Cuando se haya efectuado un estudio estadístico, se indicará a pie de tabla la técnica empleada y el nivel de significación, si no se hubiera incluido en el texto de la tabla.

Pies de figuras: Apartado, tras las tablas, donde incluir las leyendas de las figuras, indicando el número que les corresponde en caracteres arábigos.

Bibliografía: La bibliografía se presentará según el orden de aparición en el texto, tablas o figuras, con la correspondiente numeración correlativa en caracteres arábigos. En los casos en que la cita se coloque junto a un signo de puntuación, la cita precederá al signo. En el texto, los números irán en formato superíndice. La bibliografía se remitirá como texto estándar, nunca como notas al pie o notas finales. No se aceptarán los códigos específicos de los programas de gestión bibliográfica. Aunque en las bases de datos no aparezcan tildes, las citas de revistas en castellano sí las llevarán.

Se citarán sólo aquellos trabajos que tengan relación con alguna sección del manuscrito, siendo responsabilidad de los autores la adecuada revisión bibliográfica del conocimiento previo en el tema de su investigación. Los revisores considerarán especialmente que toda la bibliografía relevante ha sido valorada.

Las comunicaciones personales y los datos no publicados no se citarán, sino que se hará referencia a ellos en el texto. Los originales aceptados, pero aún no publicados, pueden incluirse en las citas bibliográficas, especificando el nombre de la revista, seguido por «aceptado para su publicación y la fecha de aceptación». En caso de artículos publicados previamente en formato electrónica debe indicarse la fecha de esa publicación.

El formato y estilo de citación debe seguir rigurosamente los «requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas», disponible en: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

Las abreviaturas de las revistas se ajustarán a las de la *US National Library of Medicine*, página Web de consulta: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals, cuando se trate de una revista no incluida en esta base de datos se pondrá el nombre completo de la revista, sin abreviar.

Pueden consultar algunos ejemplos según el tipo de documento que vaya a ser citado al final de este documento.

Figuras

Incluirán todo tipo de material no tabular (morfología, algoritmos, histogramas, gráficas, etc.) y se citarán en el texto en orden correlativo. Se remitirán con resolución suficiente y alta calidad, con una flecha indicando la parte superior si no contienen texto. Las leyendas o pies de figuras se escribirán en hoja aparte dentro del archivo del artículo, tras las tablas, indicando el número que les corresponde en caracteres arábigos. En el caso de fotografías de pacientes, estarán realizadas de forma que éstos no sean identificables.

Ejemplos según el tipo de documento que vaya a ser citado:

1. Artículo original o revisión:

Autor/es. Título. Abreviatura internacional de la revista. Año;volumen(número):página inicial-página final (sin repetir las decenas, centenas, etc.)

- RenteroL, Iniesta C, Urbieta E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. Farm Hosp. 2014;38(5):398-404.
- Sirvent M, Calvo MV, Pérez-Pons JC, Rodríguez-Penín I, Marti-Bonmatí E, Vázquez A, et al; Grupo de Nutrición Clínica de la SEFH. Buenas prácticas para el uso seguro de las bolsas tricamerales de nutrición parenteral. Farm Hosp. 2014;38(5):389-97.

2. Artículo original o revisión en suplemento:

- Monje Agudo P, Borrego Izquierdo Y, Robustillo Cortés MA, Jiménez Galán R, Calvo Cidoncha E, Morillo Verdugo R. Encuesta de valoración de la satisfacción de los pacientes con la atención farmacéutica recibida en las consultas de farmacia hospitalaria: Proyecto EVASAF. Farm Hosp. 2013;37(Supl 1):S1-7.

3. Artículos pendientes de publicación:

- Olivera-Fernandez R, Fernandez-Ribeiro F, Piñeiro-Corrales G, Crespo-Diz C. Adherencia a tratamientos antineoplásicos orales. Farm Hosp. (pendiente de publicación, aceptado octubre 2014).

4. Libros y monografías:

Autor/es. Título. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.

- Waugh E. Retorno a Brideshead. 5ª ed. Barcelona: Tusquest editores; 2005.
- Girona Brumós L, coordinadora. Introducción a las interacciones farmacológicas. 1ª ed. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013.

5. Capítulo de libro:

Autor/es. Título del capítulo. En: Director/es o Coordinador/es del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.

- Aldaz Pastor A, Porta Oltra B. Interacciones farmacológicas de la terapia oncológica. En: Girona Brumós L, coordinadora. Introducción a las interacciones farmacológicas. 1ª ed. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013. p. 132-83.

6. Informe científico o técnico:

Autor/es. Título del informe. Lugar de publicación: organismo, agencia editora o patrocinadora; año.

- Codex Alimentarius Commission, joint FAO/WHO food standards programme, twenty-seventh session. Report of the tenth session of the codex committee on meat hygiene. Geneva, Switzerland: Food and Agriculture Organization (FAO) and World Health Organization (WHO); 2004. ALINORM 04/27/16.

7. Tesis doctoral:

Autor. Título. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.

- Provenza Bernal N. Caracterización y estudio de estabilidad de fórmulas magistrales líquidas de administración oral. Barcelona: Departamento de Farmacia i Tecnología Farmacéutica, Universidad de Barcelona; 2014.

8. Documentos legales:

Título del documento legal. Nombre de la publicación, número, (fecha de publicación).

- Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales. Boletín Oficial del Estado, nº 65, (16 de marzo de 2001).

9. Material electrónico:

Artículo original o revisión de revista digital:

Autor/es. Título. Abreviatura internacional de la revista [revista en Internet]. Año [fecha de consulta];volumen(número):página inicial-página final (sin repetir las decenas, centenas, etc.)*. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)

*En caso de no tener paginado se indica el número aproximado de pantallas

- Rentero L, Iniesta C, Urbieta E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. Farm Hosp [revista en Internet]. 2014 [citado 5/11/2014];38(5):398-404. Disponible en: http://www.sefh.es/fh/141_pdf002vol38n5.pdf

- Rentero L, Iniesta C, Urbieta E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. Farm Hosp [revista en Internet]. 2014 [citado 5/11/2014];38(5):[aprox 10 pantallas]. Disponible en: http://www.sefh.es/fh/141_pdf002vol38n5.pdf

Monografía en Internet:

Autor/es. Título [monografía en Internet]. Edición. Lugar de publicación: editorial; año [fecha de consulta]. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)

- Delgado O, Genúa MI, Ibarra O, Morillo R, coordinadores. Modelo de Selección y Atención Farmacéutica de Pacientes Crónicos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [Monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013 [citado 6/11/2014]. Disponible en: http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Cronicos/AF_INFORME_PACIENTE_GESTION_SANITARIA.pdf

Página Web:

Autor/es. Título de la página [página Web]. Lugar de publicación: Editor; Fecha de creación [Fecha de actualización; Fecha de consulta]. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)

- Health & Human Services. NIH US National Library of Medicine [página Web]. Bethesda, MD: US National Institutes of Health; 10/10/1993 [20/10/2014; 07/11/2014]. Disponible en: http://www.nlm.nih.gov/

Base de datos en Internet:

Institución/autor. Título [Base de datos en Internet]. Lugar de publicación: Editor; Fecha de creación [Fecha de actualización; Fecha de consulta]. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)

- US National Library of Medicine. Medical Subject Headings (MeSH) [Base de datos en Internet]. Bethesda, MD: US National Institutes of Health; 01/09/1999 [08/09/2014; 07/11/2014]. Disponible en: http://www.nlm.nih.gov/mesh/

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

Sumario

Volumen 39. Número 3.
Mayo-Junio 2015

Editorial

127 Biosimilares: viejas polémicas con nuevos argumentos
José Luis Poveda-Andrés y Virginia Bosó-Ribelles

Artículos especiales

130 Técnicas de obtención del plasma rico en plaquetas y su empleo en terapéutica osteoinductora
Raquel Moreno, Marisa Gaspar Carreño, José Jiménez Torres, José María Alonso Herreros, Ana Villimar y Piedad López Sánchez

Originales

137 Implantación de un robot para la elaboración de antineoplásicos
M.P. Pacheco, A.E. Arenaza, A. Santiago, C. Bilbao, M.D. Zamora y M.L. Arias

147 Etanercept en la enfermedad de injerto contra huésped aguda refractaria a corticoides
Silvia González Munguía, Moisés Pérez León, Marta Piñero González, Marina Magnolia Díaz Pestano, Rafael Molero Gómez y Hugo Daniel Luzardo Henríquez

152 Diseño y validación de una encuesta de satisfacción con la atención farmacéutica recibida en las consultas de farmacia hospitalaria
Patricia Monje-Agudo, Yolanda Borrego-Izquierdo, Mª de las Aguas Robustillo-Cortés, Rocío Jiménez-Galán, Carmen V. Almeida-González y Ramón A. Morillo-Verdugo

157 Experiencia del uso fuera de indicación de Eltrombopag en el tratamiento de la trombocitopenia asociada a tumores sólidos
María Henar García Lagunar, Pablo Cerezuela Fuentes, Mónica Martínez Penella, Dolores Paula Gutiérrez-Meca Maestre, María García Coronel y María José Martínez Ortiz

161 Análisis coste-efectividad de Belimumab en pacientes con lupus eritematoso sistémico en España
Silvia Díaz-Cerezo, Ángel María García-Aparicio, Javier Parrondo y Laura Amanda Vallejo-Aparicio

Artículo de opinión

181 Trastuzumab emtansina en carcinoma de mama HER2 positivo metastásico o localmente avanzado; informe de evaluación GENESIS-SEFH
Patricia Miranda Romero y Roberto Marín Gil

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

Sumario *(cont.)*

Volumen 39. Número 3.
Mayo-Junio 2015

Comunicaciones breves

171 Off-label y la utilización sin licencia de medicamentos en un hospital pediátrico de Brasil
Vanessa Pereira Gomes, Kédma Melo da Silva, Suely Oliveira Chagas and Igor Rafael dos Santos Magalhães

176 Nab-Paclitaxel asociado a gemcitabina en el tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico: experiencia de uso
Elena Ferris Villanueva, Mónica Martínez Penella, Pablo Cerezuela Fuentes, Rocío Guerrero Bautista, Andrés García Márquez y María Del Carmen Mira Sirvent

Cartas al director

186 Desenlace fatal por administración subcutanea de Peg-Interferon α2b en paciente vhc en biterapia
Andrea Domínguez Gozalo, Francisco J. Hidalgo Correas, Elena García Benayas y Benito García Díaz

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

Contents

Volume 39. Number 3.
May-June 2015

Editorial

127 Biosimilars: old debates, new arguments
José Luis Poveda-Andrés y Virginia Bosó-Ribelles

Special articles

130 Methods to obtain platelet-rich plasma and osteoinductive therapeutic use
Raquel Moreno, Marisa Gaspar Carreño, José Jiménez Torres, José María Alonso Herreros, Ana Villimar y Piedad López Sánchez

Originals

137 Implementation of a robot for the preparation of antineoplastic drugs in the Pharmacy Service
M.P. Pacheco, A.E. Arenaza, A. Santiago, C. Bilbao, M.D. Zamora y M.L. Arias

147 Etanercept on steroid-refractary acute graft-versus-host disease
Silvia González Munguía, Moisés Pérez León, Marta Piñero González, Marina Magnolia Díaz Pestano, Rafael Molero Gómez y Hugo Daniel Luzardo Henríquez

152 Design and validation of a satisfaction survey with pharmaceutical care received in hospital pharmacyconsultation
Patricia Monje-Agudo, Yolanda Borrego-Izquierdo, Mª de las Aguas Robustillo-Cortés, Rocío Jiménez-Galán, Carmen V. Almeida-González y Ramón A. Morillo-Verdugo

157 Experience of off-label use of Eltrombopag in the treatment of thrombocytopenia associated with solid tumors
María Henar García Lagunar, Pablo Cerezuela Fuentes, Mónica Martínez Penella, Dolores Paula Gutiérrez-Meca Maestre, María García Coronel y María José Martínez Ortiz

161 Cost-effectiveness analysis of Belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in Spain
Silvia Díaz-Cerezo, Ángel María García-Aparicio, Javier Parrondo y Laura Amanda Vallejo-Aparicio

Opinion article

181 Trastuzumab emtansine in locally advanced or metastatic HER2 positive breast cancer; GENESIS-SEFH drug evaluation report
Patricia Miranda Romero y Roberto Marín Gil

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

Contents *(cont.)*

Volume 39. Number 3.
May-June 2015

Brief communications

171 Off-label and unlicensed utilization of drugs in a Brazilian pediatric hospital
Vanessa Pereira Gomes, Kédma Melo da Silva, Suely Oliveira Chagas and Igor Rafael dos Santos Magalhães

176 Nab-Paclitaxel plus gemcitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: experience of use
Elena Ferris Villanueva, Mónica Martínez Penella, Pablo Cerezuela Fuentes, Rocío Guerrero Bautista, Andrés García Márquez y María Del Carmen Mira Sirvent

Letters to the editor

186 Fatal Outcome for subcutaneous administration of Pegylated IFN alpha 2b in a man with Chronic C hepatitis under treatment with traditional bitherapy
Andrea Domínguez Gozalo, Francisco J. Hidalgo Correas, Elena García Benayas y Benito García Díaz

Farm Hosp. 2015;**39(3)**:127-129

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

EDITORIAL

Biosimilares: viejas polémicas con nuevos argumentos

José Luis Poveda-Andrés[1] y Virginia Bosó-Ribelles[2]

[1]Director del Área Clínica del Medicamento. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. [2]Farmacéutica especialista. Servicio de Farmacia, Área Clínica del Medicamento. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. España.

Biosimilares: viejas polémicas con nuevos argumentos

Hace más de 30 años que salió al mercado el primer medicamento biotecnológico, la insulina humana recombinante. Desde entonces muchos son los fármacos biotecnológicos que se han autorizado. Además, desde hace unos años, la expiración de las patentes de algunos de estos fármacos, denominados biológicos innovadores, ha hecho posible la entrada de medicamentos que compiten con ellos.

El concepto de *medicamento biológico similar* (o simplemente *biosimilar*), fue introducido por primera vez en la legislación europea hace más de 10 años (*Commission Directive 2003/63/EC, Directive 2004/27/EC*) y entró en vigor en 2005. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) define *biosimilar* como un producto que es similar a un medicamento biológico ya autorizado (llamado *medicamento de referencia*)[1,2]. Hace ya casi 10 años que la Comisión Europea aprobó el primer biosimilar y desde entonces se han aprobado 19 especialidades de 7 moléculas diferentes (somatropina, epoetina alfa, epoetina zeta, filgrastim, infliximab, folitropina alfa e insulina glargina). De hecho la EMA es pionera en la regulación de biosimilares. Con un marco regulatorio completamente establecido, la UE ha sido el espejo en el que se han mirado numerosas agencias incluida la FDA y la propia Organización Mundial de la Salud. Ya en 2005 entró en vigor la *Guideline on similar biological medicinal products* (CHMP/437/04 Rev 1) y posteriormente se desarrollaron guías generales (*Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues* - EMA/CHMP/BWP/247713/2012; *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues* - EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev), además de guías específicas para los diferentes biosimilares.

De acuerdo con la legislación europea, todos los medicamentos biotecnológicos (incluidos los biosimilares) son evaluados de forma centralizada por la EMA y la autorización es válida en todos los estados miembros. Una vez en el mercado, el biosimilar se convierte en una alternativa más dentro del mismo grupo terapéutico que el medicamento de referencia. Pero las decisiones sobre *intercambiabilidad y/o sustitución* están fuera del ámbito de la EMA y dependen de las autoridades competentes de cada país, es decir, la EMA deja en manos de cada estado estas decisiones[2,3].

En España los aspectos relativos a sustitución están regulados por la Orden Ministerial SCO/2874/2007, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006. Esta Orden Ministerial especifica que: *no podrán sustituirse en el acto de dispensación sin la autorización expresa del médico prescriptor […] los medicamentos biológicos (insulinas, hemoderivados, vacunas, medicamentos biotecnológicos) […]*. Pero el ámbito de aplicación de esta orden, es decir si afecta sólo a oficinas de farmacia o también a servicios de farmacia hospitalaria (SFH), ha sido susceptible de no poca polémica[4]. A este respecto cabe destacar que el artículo 86.4 de la Ley 29/2006 que desarrolla esta orden se encuentra dentro del Capítulo IV (del uso racional de medicamentos en las oficinas de farmacia), diferente del Capítulo III (del uso racional de medicamentos en la atención hospitalaria y especializada), como viene reflejado en una carta de 2008, hace ya

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: boso_vir@gva.es (Virginia Bosó-Ribelles).

Recibido el 16 de marzo de 2015; aceptado el 15 de abril de 2015.

DOI: 10.7399/fh.2015.39.3.8978

casi 7 años, firmada por la entonces directora general de Farmacia y Productos Sanitarios que "*considera que el ámbito de aplicación del artículo 86.4 está específicamente circunscrito a la oficina de Farmacia*".

Desde la web de la AEMPS se puede acceder a los listados de medicamentos que no deben ser objeto de sustitución por otros con el mismo principio activo sin la autorización expresa del médico prescriptor[5]. En la fecha consultada, el listado correspondiente a biológicos está formado por más de 2000 filas que corresponden a unos 1200 códigos nacionales diferentes y más de 200 principios activos. Incluir en la Guía Farmacoterapéutica (GFT) todas estas especialidades, supondría casi duplicar el número de especialidades que se suele gestionar un SFH, con las subsiguientes repercusiones.

A diferencia de lo que ocurre en otros países europeos, en España muchos biológicos son de dispensación hospitalaria. Además, todos los biosimilares autorizados por la EMA, excepto la insulina glargina (aún no comercializada), son de uso o diagnóstico hospitalario dispensados en SFH. Por tanto, los biosimilares, como cualquier otra especialidad que pretenda ser incluida en el GFT, deberán someterse al proceso de selección de medicamentos a través de la Comisión de Farmacia y Terapéutica (CFT). Como bien sabemos, la CFT, constituida por facultativos médicos y farmacéuticos representantes de los diferentes servicios clínicos, es un órgano consultivo de la dirección del centro entre cuyas funciones está proponer a la dirección, para su cumplimiento, los procedimientos de prescripción, distribución y dispensación de medicamentos en el hospital además de establecer los criterios de prioridades del uso de medicamentos. Así este, es el foro que va a decidir acerca de la conveniencia de inclusión de biosimilares en la GFT y su posicionamiento respecto a los biológicos innovadores, según criterios de eficacia, seguridad, coste y atendiendo a la política de medicamentos del hospital. Es decir, es el centro hospitalario (o los organismos / comisiones autonómicas, según los casos) el que decide cuándo, cómo y dónde se usará un medicamento biosimilar en lugar del innovador[4]. Por tanto, estamos hablando de una decisión colegiada, determinada por la política de medicamentos del centro hospitalario.

Por otra parte, el intercambio de biológicos no es algo nuevo y en los últimos años hemos vivido situaciones en las que por concurso público se han tenido que intercambiar. Por ejemplo, el expediente 64/2008 para la adquisición centralizada de heparinas de bajo peso molecular en la Comunidad Valenciana obligaba a realizar intercambios por las especialidades contempladas en el concurso a todos los pacientes al ingreso. O, recientemente el acuerdo marco (AM 14/164) para la selección de suministradores de medicamentos para varias comunidades autónomas y organismos de la administración general del estado contempla en su pliego cualquiera de las presentaciones comercializadas de los DOE filgrastim y epoetina alfa. Así, en el caso de un único adjudicatario el intercambio sería obligado para cumplir con la legislación (RD Legislativo 3/2011).

Los miedos a la utilización de biosimilares por diferencias en la efectividad o problemas de seguridad no son nuevos y se deben en parte la falta de información del personal sanitario. El principio central que guía el desarrollo de los biosimilares es la *comparabilidad* entre el biosimilar y el de referencia, es decir, el establecimiento de la similitud entre ambos. El objetivo final de la comparabilidad es excluir cualquier diferencia relevante entre el biosimilar y el medicamento de referencia. Se trata de un ejercicio exhaustivo que ha de demostrar que es comparable el perfil de calidad (características fisicoquímicas, actividad biológica, etc.), la eficacia y seguridad del biosimilar mediante una serie de estudios no clínicos y clínicos. Este último paso comprende generalmente la realización de al menos un ensayo clínico comparativo, aleatorizado, de grupos paralelos y preferentemente doble ciego para demostrar la eficacia clínica del biosimilar[3,6]. Aun así, algunos autores piensan que por su complejidad, el intercambio de biológicos podría tener consecuencias clínicas y que debería evitarse, principalmente por la inmunogenicidad. Pero el cambio o "switching" de un biológico por otro no es algo nuevo, sino una situación frecuente en la práctica clínica. Por ejemplo, en pacientes con enfermedades inflamatorias es habitual cambiar de un anti-TNF a otro. También es bastante habitual el cambio de eritropoyetina por darbepoetina o filgrastim por pegfilgrastim. Además, el proceso de fabricación de los innovadores también sufre cambios después de la aprobación y las compañías no realizan nuevos ensayos ni se considera un principio activo diferente[7]. ¿Por qué iba a tener más consecuencias el cambio a un biosimilar que este tipo de cambios? En estudios publicados acerca de "switching" de biosimilares no se han encontrado resultados negativos en cuanto a efectividad ni efectos adversos, pero sí un ahorro económico importante[8,9].

Asimismo, otra preocupación existente es que se pudieran producir cambios repetidos entre el biosimilar y el de referencia que favorecieran inmunogenicidad. En todo este proceso asegurar la trazabilidad es esencial. Actualmente, los biosimilares reciben el mismo DCI que su biológico de referencia, pero la prescripción debe realizarse por principio activo más marca, para evitar confusiones. Contar con la tecnología adecuada (sistemas de prescripción electrónica, código de barras, etc.) va a facilitar que se pueda asegurar la completa trazabilidad.

Todo lo dicho se puede resumir en que:

- Los biosimilares no son una innovación aunque hay biosimilares nuevos.
- En el proceso clínico es frecuente el cambio (intercambio) de biológicos fruto de ineficacia, efectos adversos, costes…
- Los procesos de sustitución en los hospitales no se producen de forma unilateral, sino de forma colegiada (Sustitución delegada por parte de la CFT).

– La incorporación de tecnologías en los procesos de prescripción y dispensación es indispensable para mejorar la trazabilidad de los biológicos (y biosimilares).
– Los biosimilares pueden favorecer el acceso a más fármacos biológicos.

En cualquier caso, como siempre, el principio de prudencia, determinado por la relación beneficio/riesgo, y la necesaria información y comunicación a los profesionales sanitarios y los pacientes deben ser los ejes que cimenten la penetración de los biosimilares en el hospital.

Bibliografía

1. European Commission. Lo que debe saber sobre los medicamentos biosimilares. Brussels: European Commission; 2013 [citado 01-02-2015]. Disponible en: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_report_es.pdf
2. European Medicines Agency. EMA/940451/2011: EMA Procedural advice for users of the Centralised Procedure for Similar Biological Medicinal Products applications. London: European Medicines Agency; 2014 [citado 01-02-2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/04/WC500125166.pdf
3. Alerany C, Armellini A, Bosó V, Calvo G, Cruz E, Diego L, et al. Libro Blanco de los medicamentos biosimilares en España: Calidad Sostenible. Madrid: Fundación Gaspar Casal; 2014.
4. Dorantes Calderón B, Montes Escalante I. Medicamentos biosimilares. Controversias científicas y legales. Farm Hosp. 2010;34 (Supl 1):29–44.
5. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Medicamentos no sustituibles. Madrid: AEMPS; 2012 [citado 01-02-2015]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medNoSustituibles/home.htm
6. European Generic Medicines Association. Manual para medicamentos biosimilares. 2 Ed. SAGE; 2011.
7. Schneider CK. Biosimilars in rheumatology: the wind of change. Ann Rheum Dis. 2013;72:315–8.
8. Flodmark C-E, Lilja K, Woehling H, Järvholm K. Switching From Originator to Biosimilar Human Growth Hormone Using Dialogue Teamwork: Single-Center Experience From Sweden. Biol Ther. 2013;3:35–43.
9. Gascón P, Tesch H, Verpoort K, Rosati MS, Salesi N, Agrawal S, et al. Clinical experience with Zarzio® in Europe: what have we learned? Support Care Cancer. 2013;21:2925–32.

Farm Hosp. 2015;**39(3)**:130-136

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

ARTÍCULOS ESPECIALES

Técnicas de obtención del plasma rico en plaquetas y su empleo en terapéutica osteoinductora

Raquel Moreno[1,7], Marisa Gaspar Carreño[2,7], José Jiménez Torres[3,7], José María Alonso Herreros[4,8] , Ana Villimar[5,7] y Piedad López Sánchez[6,7]

[1]Jefe del Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Infanta Cristina. Parla. Madrid. [2]Jefe de Servicio Farmacia. Hospital Intermutual de Levante. Valencia. [3]Responsable Dpto. de Compras Hospitales Pascual. Cádiz. [4]Facultativo Especialista de Área. Hospital Los Arcos Mar Menor. Murcia. [5]Especialista en Farmacia Hospitalaria. Departamento de Productos Sanitarios. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [6]Especialista en Farmacia Hospitalaria. Complejo Hospitalario de Toledo. Toledo. [7]Miembro del Grupo de Productos Sanitarios de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). [8]Miembro del Grupo de Farmacotecnia de la SEFH. España.

Resumen

Introducción: El Plasma Rico en Plaquetas (PRP) es un plasma autólogo con una cifra de plaquetas superior a la del plasma basal, por haber sido sometido a algún proceso de extracción y concentración. El empleo del PRP como osteoinductor es conflictivo dado que, no existen estudios clínicos rigurosos que permita extraer conclusiones firmes respecto a su utilidad.

Objetivo: Proporcionar información sobre las técnicas de obtención del PRP, las consideraciones legales sobre su obtención y empleo, el mecanismo de acción molecular, así como la evidencia disponible sobre su seguridad y tolerancia.

Resultado: El PRP se obtiene de forma manual, mediante "técnica abierta", o mediante kits desechables con "técnica cerrada", siendo estos últimos productos sanitarios clasificados como IIa. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) considera el PRP como medicamento, estableciendo unos requisitos mínimos para garantizar su seguridad, trazabilidad, farmacovigiliancia e información. El PRP, por su elevado contenido en factores de crecimiento, reúne cualidades para ser un potente papel osteoinductor, capaz de acelerar la consolidación de fracturas o de osteointegrar rápida y eficientemente distintos tipos de implantes óseos. La tolerancia a la infiltración es generalmente buena, aunque hay que tener en cuenta su elevado potencial angiogénico.

Conclusiones: El PRP, dadas las características de producción y aplicación, es considerado por la AEMPS como un medicamento de dispensación bajo prescripción médica restringida, por lo que los servicios de farmacia hospitalaria deberían, cuando menos, supervisar su gestión y manipulación.

Methods to obtain platelet-rich plasma and osteoinductive therapeutic use

Abstract

Introduction: Platelet-Rich Plasma (PRP) is autologous plasma with higher concentration of platelet than basal level, because of an extracting and concentration process. PRP therapeutical use, as osteinductor role, is a controversial issue, due to there are no clinical studies with rigorous design and no firm conclusions can be drawn regarding its uses.

Propose: To provide information about methods to obtain PRP, legal considerations about its extraction and use, molecular mechanism of action, as well as available evidence about security and tolerance.

Results: PRP can be obtained by manual procedures (opened technique) or disposable kits (closed technique), the latter being medical devices classified as type IIa. AEMPS considers PRP as a drug, establishing some minimum requirements to guarantee safety, traceability, pharmacovigilance and information. PRP provides ideal qualities to play a powerful osteoinductor role to speed up fracture healing or to produce an efficiently and quickly osseointegration of different bone implants, due to the high growth factors content. Infiltration tolerance is generally good, however, it has to be taken into account its great angiogenical potential.

Conclusions: In view of its production and application characteristics, PRP is considered as a drug on restricted medical prescription by the AEMPS, so pharmacy department must, at least, supervise its management and handling.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: rmorenod@salud.madrid.org (Raquel Moreno Díaz).

Recibido el 27 de agosto de 2014; aceptado el 11 de marzo de 2015.

DOI: 10.7399/fh.2015.39.3.7998

PALABRAS CLAVE
Plasma rico en plaquetas; Producto sanitario; Medicamentos; Fracturas óseas; Tendinopatía; Osteoinductor; Consolidación; Factores de crecimiento.

Farm Hosp. 2015;**39(3)**:130-136

KEYWORDS
Platelet rich plasma; Medical device; Drugs; Bone fractures; Tendinopahty; Osteoinductive; Fracture healing; Growth factors.

Farm Hosp. 2015;**39(3)**:130-136

Introducción

El plasma rico en plaquetas (PRP) se podría definir como *volumen de plasma autólogo que contiene una concentración de plaquetas superior al nivel basal (150.000-350.000/µL)*, es decir, corresponde a una fracción del plasma centrifugado con concentraciones de plaquetas hasta 5 veces superiores a las normales[1].

En los últimos años, esta herramienta terapéutica, ha surgido con fuerza debido a la notoriedad de su empleo en deportistas de élite[2], por su capacidad de incrementar la regeneración ósea al ser utilizado junto con injertos de hueso autólogo. Existen en España algunos grupos de profesionales con amplia experiencia sobre el tema[3,4]. El PRP aparentemente, se trata de una opción de bajo coste e inocuidad, fácil manejo y con utilidad en procesos patológicos esquivos a los tratamientos convencionales. Sus indicaciones están en continua expansión, aplicándose a múltiples dolencias, entre ellas, a la osteoartritis de rodilla[5].

Sin embargo, siendo un medicamento de uso humano, no cabe considerarlo como un medicamento de producción industrial. Tampoco cabe considerarlo como un medicamento de terapia avanzada de acuerdo con la definición dada por el Reglamento (CE) nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada[6,7].

Un reciente brote de hepatitis B asociado al uso de PRP, y su consideración como medicamento[6], nos indica que es necesario aplicar la Guía de Buenas Prácticas de Preparación a estos productos, y que el farmacéutico de hospital no puede permanecer al margen de la gestión y manipulación de los derivados del PRP[8].

Mecanismo de acción

El PRP debe su interés terapéutico al papel instrumental decisivo de las plaquetas en el proceso de curación y reparación de una herida tisular. Se distinguen 3 fases: inflamación, proliferación y remodelado, en las que intervienen todos los Factores de Crecimiento (FC) contenidos en el PRP. Las plaquetas juegan un papel importante al funcionar como vehículo portador de FC y de otras proteínas contenidas en sus gránulos alfa. Estas sustancias, serán concentradas y depositadas en el lugar de la herida, exponiendo y orientando un concentrado fisiológico de proteínas que va a intervenir acelerando y favoreciendo el proceso de reparación y regeneración[9].

El PRP desempeña un potente papel osteoinductor[2], capaz de acelerar la consolidación de fracturas o de osteointegrar rápida y eficientemente distintos tipos de implantes óseos. Cabe señalar que el PRP tiene cabida en otros campos: cirugía dental[10] y maxilofacial, ortopedia, otorrinolaringología, cirugía plastia, neurocirugía y periodoncia. Sin embargo, este artículo se centrará únicamente en su capacidad osteoinductora.

Los FC contenidos en el plasma rico en plaquetas se relacionan en la tabla 1. Entre otras encontramos las siguientes proteínas:
- TGF-β: FC transformativo beta.
- FGF-b: FC fibroblástico básico.
- PDGF: FC derivado de las plaquetas.
- VEGF: FC del endotelio vascular.
- CTGF: FC tejido conectivo.
- EGF: FC epidérmico.
- IGF-I: factores de crecimiento insulínico tipo I.

De este modo se utilizan las plaquetas como fuente exógena de FC que actúan estimulando la actividad de las células óseas y células epiteliales.

Técnica de obtención

El PRP se puede obtener mediante kits desechables con "técnica cerrada" o de forma manual mediante "técnica abierta".

Dependiendo del sistema empleado, las concentraciones de plaquetas, leucocitos, eritrocitos y FC pueden variar. Al utilizar los distintos métodos se obtienen diferentes fracciones, entre las que se encuentran:
- Preparado Rico en Factores de Crecimiento (PRGF),
- Plasma Rico en Plaquetas y Factores de Crecimiento (PRPGF),
- Plasma Rico en Plaquetas (PRP),
- Plasma Pobre en Plaquetas (PPP),
- Plasma Rico en Plaquetas y Rico en Leucocitos (LR-PRP),
- Plasma Rico en Plaquetas y Pobre en Leucocitos (LP-PRP).

En el caso de la obtención por "técnica cerrada", el método empleado deberá seguir las instrucciones descritas en cada sistema comercial. Citar como ejemplos los sistemas de Extracción de Plaquetas GPS III®, de BIOMET®, y de BTI®. Básicamente y aunque con pequeñas variaciones, los pasos serían los siguientes: extraer la sangre del paciente y disponerla en tubos aditivados y aptos para introducir en una centrifugadora concreta; la sangre debe centrifugarse inmediatamente tras la ex-

Tabla 1. *Factores de crecimiento contenidos en el plasma rico en plaquetas*

Factor de crecimiento (FC)	Origen	Función
FC Transformativo b (TGF b)	Plaquetas, matriz ósea y cartilaginosa, macrófagos, monocitos, neutrófilos, "natural killers" y células TH1 activadas.	Proliferación de células mesenquimales indiferenciadas: inhibición de la proliferación linfocitaria y macrofágica; interviene regulando: - Mitogénesis endotelial, fibroblástica y osteoblástica. - Síntesis de colágeno y secreción de colagenasas. - Efecto mitogénico de otros FC. - Quimiotaxis endotelial y angiogénesis.
FC fibroblástico básico (FGFb)	Plaquetas, macrófagos, células mesenquimales, condrocitos y osteoblastos.	Estimula mitogénesis , crecimiento y diferenciación de condrocitos y osteoblastos y la mitogénesis de células mesenquimales.
FC derivado de plaquetas (PDGF)	Plaquetas, osteoblastos, células endoteliales, macrófagos, monocitos, celulas musculares lisas.	Estimula mitogéneis de células mesenquimales y osteoblastos; mitogénesis y quimiotáxis de células estirpe fibroblástica, glial y mscular lisa; regula secreción colgenasas; estimula mitogénesis mesenquimal y epitelial.
FC del endotelio vascular (VEGF)	Plaquetas, células endoteliales.	Incrementa angiogénesis, permeabilidad vascular y mitogénesis de células endoteliales.
FC tejido conectivo (CTGF)	Plaquetas.	Promueve angiogénesis, regeneración condral, fibrosis y adhesión plaquetaria.
FC epidérmico (EGF)	Plaquetas, macrófagos y monocitos.	Estimula quimiotaxis endotelial y angiogénesis; regula secreción de colagenasas; estimula mitogénesis de células mesenquimales y epiteliales.
FC insulínico típico I (IGF)	Células Madres Mesenquimales.	Acción estimuladora de la síntesis de matriz ósea y actúa como agente quimiotáctico que favorece la neovascularización. De forma general, estimula el crecimiento, potencian la acción de la insulina y regulan la proliferación celular.

tracción y sin haber sido refrigerada; equilibrar la centrífuga y hacer girar la sangre estableciendo los parámetros (velocidad y tiempo) según lo propuesto por el fabricante; extraer las fracciones adecuadas según lo indicado y, por último, extracción de PRP siguiendo las normas del proveedor (resuspender las plaquetas y extraer PRP con la jeringa adecuada). Toda la manipulación de los dispositivos hay que realizarla asépticamente, siguiendo los protocolos de operación aséptica de cada centro de trabajo, para minimizar las posibilidades de contaminar las fracciones de plasma obtenidas. Es necesaria la utilidad de una cabina de flujo laminar adecuada en los procesos de fraccionamiento y activación, que disminuye el riesgo de contaminación microbiológica. Con respecto a los residuos, éstos deben desecharse siguiendo las directivas generales sobre higiene y la normativa legal que regula la eliminación apropiada de material infeccioso. La información se recopiló mediante consulta a las fichas técnicas de los productos comentados.

A continuación se describe la técnica abierta de obtención que, a partir de menores volúmenes de sangre y un equipamiento sencillo, permite obtener una mayor concentración de FC[9].

Con una pipeta de 500 microlitros se aspira la fracción 1 y se traslada a un tubo estéril, previamente etiquetado, donde se reunirá todo el PRGF, repitiéndose el proceso con todos los tubos procedentes de la centrifugación. Con la misma pipeta (diferente punta estéril), se aspira la fracción 2 de todos los tubos y al igual que con la fracción 1, se lleva a otro tubo estéril etiquetado, que contendrá entonces, un plasma con una concentración de plaquetas similar a la de la sangre periférica (PGF).

Para la fracción 3 se realiza un pipeteado más cuidadoso, con una pipeta de 100 microlitros, para evitar las eventuales turbulencias que se puedan producir, y de este modo no aspirar los hematíes ni la serie blanca. Se repite este proceso 5 veces, colectándose lo obtenido en un tercer tubo estéril y etiquetado, el cual contendrá el PRGF. El volumen de plasma que se obtiene tras la centrifugación varía ligeramente de un individuo a otro, obteniéndose volúmenes diferentes de cada fracción. Por lo tanto, se debe contar siempre desde la serie blanca hacia arriba, y de obtenerse más plasma, éste será PPGF, cuyo volumen puede variar entre 1 y 2 ml. Así, si tenemos 4,5 ml de sangre, 1 ml de PRGF, 1 ml de PGF y el resto PPGF.

Todo el proceso se realiza con técnica estéril, aséptica, ya que el PRP se introduce en el organismo humano. Dada la falta de estudios bien diseñados sobre la estabilidad de los distintos componentes del PRP se considera

que entre la extracción de la sangre y la administración del PRP (ya preparado) no pasen más de 45 minutos[9,11].

Cuando el PRP se destina a tratar lesiones de partes blandas, no se considera necesaria la activación previa, debido a que esta se produce *in situ* al contacto con el colágeno tendinoso o con el propio coágulo de la rotura fibrilar. Cuando el PRP se utiliza para facilitar osteointegración de implantes o cuando se usa para el tratamiento de la osteoartritis[12] de rodilla suele preferirse cierta activación (con trombina o cloruro cálcico) que, además, le confiere una consistencia gelatinosa que facilita su uso quirúrgico.

La sangre se recepciona en tubos estériles con citrato sódico al 3,8% como anticoagulante. Se centrifuga a 3.200 revoluciones por minuto (rpm) durante 15 min. El resultado son aproximadamente 2-3 ml de plasma enriquecido en plaquetas con concentraciones variables. Dicho plasma se centrifuga de nuevo durante 8 minutos a 1.800 rpm, a temperatura ambiente. Posteriormente, las fracciones obtenidas del plasma se separan mediante pipeteado muy meticuloso para no crear turbulencias.

Se comienza a pipetear desde arriba, pero la fracción más importante es la última:

- Fracción 1 –PPGF–: Los primeros 500 microlitros (0,5 ml.) es un plasma pobre en plaquetas y, por lo tanto, pobre en factores de crecimiento.
- Fracción 2 –PGF–: Los siguientes 500 microlitros corresponderán a un plasma con un número de plaquetas similar al que tiene la sangre periférica.
- Fracción 3 –PRGF–: La fracción de plasma más rico en plaquetas y factores de crecimiento son los 500 microlitros que se encuentran encima de la serie blanca.

Las fracciones con mayor contenido de plaquetas son las que se encuentran inmediatamente por encima de la serie blanca[9] (0,1 mL. por encima de los hematíes). Esta fracción contiene un plasma hasta 5 veces más concentrado en plaquetas que la sangre periférica[1]. La siguiente fracción contiene un plasma 4 veces más concentrado.

Evidencia de seguridad

La tolerancia a la infiltración es en general muy buena. Es razonable pensar que la naturaleza autóloga y, por tanto, "propia", del PRP facilite su tolerancia terapéutica, pero tolerancia no es sinónimo de inocuidad.

El VEGF, el factor de crecimiento fibroblástico básico, el factor de crecimiento hepatocitario (HGF) y el factor de crecimiento insulínico son factores de especial relevancia en el crecimiento de ciertos tumores debido a su elevado potencial angiogénico.

Estas propiedades de los FC, proclives a la generación y perpetuación de tumores, solo han sido descritas en animales de experimentación, sin evidencias, hasta el momento, que relacionen el uso de PRP en humanos con algún tipo de transformación carcinomatosa[2].

Consideraciones legales

Siguiendo la normativa, que a continuación se especifica, podemos considerar el PRP[11,13] como un medicamento de uso humano. La definición dada por el Reglamento (CE) nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada[5], lo excluye tanto de ser medicamento de producción industrial como de ser medicamento de terapia avanzada.

Por otro lado, según RD-LEY 9/2014[14] quedan excluidos la sangre, los componentes y los derivados sanguíneos tal y como se definen en el Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre[15].

El principio básico que guía la autorización de cualquier medicamento es cumplir con las garantías de calidad, seguridad y eficacia[11]. Por tanto, para el PRP y cualquier otro medicamento autólogo será necesario establecer normas especificas que, garantizando una relación beneficio/riesgo positiva, estén sin embargo, ajustadas a las características del producto.

Por su consideración de hemoderivado se regula por los siguientes documentos:

- En el Real Decreto (RD) 1088/2005[15], de 16 de septiembre, se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión. El Anexo V de este RD ha sido modificado en la Orden SPI/2101/2011, de 22 de julio[6,16].
- En la Orden SCO/322/2007[17], de 9 de febrero, se establecen los requisitos de trazabilidad y de notificación de reacciones y efectos adversos graves de la sangre y de los componentes sanguíneos, incorporada al ordenamiento jurídico interno la Directiva 2005/61/CE de la Comisión, de 30 de septiembre de 2005.

Quedarán excluidas de la utilización de estos procedimientos las personas pertenecientes al grupo que se describe en el Anexo II, punto C, del RD 1088/2005[15], donde constan los criterios de exclusión permanente y temporal.

Supone exclusión permanente para la donación autóloga antecedentes de: hepatitis B, excepto las personas que resulten negativas al antígeno de superficie de la hepatitis B (AgHBs), cuya inmunidad haya sido demostrada; marcadores positivos para el VHC; marcadores positivos para VIH- I/II y marcadores positivos para HTLV I/II. Como exclusión temporal es una contraindicación presentar infección bacteriana activa.

En cada donación deberán realizarse las pruebas analíticas que se indican en el Anexo III del RD 1088/2005[15], como requisitos de verificación para las donaciones de sangre total y componentes sanguíneos. Estas pruebas analíticas no deberán seguir de modo obligado las normas de correcta fabricación de medicamentos, siendo suficientes las normas habituales de los laboratorios de hematología y/o análisis clínicos.

Tabla 2. *Características de las casas comerciales de PRP*

Nombre del sistema	Distribuidor	¿Sistema cerrado?	Descripción del dispositivo	Volumen de sangre del paciente	Volumen de PRP	Tiempo de procesado	Datos técnicos	Recuperación plaquetaria	Factor de concentración plaquetario	Posibilidad de coágulo (artroscopia)	Presencia leucocitaria	Presencia de glóbulos rojos
GPS III	Biomet	Sí	Cilindro patentado por BIOMET desechable y centrifugadora específica	30-60 ml	3-6 ml	15 minutos	Centrifugadora específica. Cilindro patentado de separación de plq. Permite obtener fibrina. Sist. cerrado	90%	9 x basal	Sí. Con Clotalyst	Sí x5 basal	Sí. Un 2% se lisan
Anitua PRGF system	BTI	No	Sistema de pipeteado (tubos de ensayo) centrifugadora específica	5 ml	0.5-1.5 ml	25 minutos	Centrifugadora específica. Tubos de ensayo. Sist. abierto. Técnica de pipeteo	48%	1,8	No	No (0.1%)	No
Cascade	MTF sports	No		9 ml	2 ml	desconocido	Centrifugadora específica. Uso de tubos de ensayo. Sist. abierto. Técnica de pipeteo	60-70%	desconocido	No	N/A	No
ACP	Artherx	Sí	Tubo deshechable y centrifugadora específica	15 ml	4-5 ml	10 minutos	Centrifugadora específica	desconocido	3 x basal. No existe evidencia científica	No	No	No
Smartprep	Harvest	Sí	Tubo deshechable y centrifugadora específica	20-26 ml	3 ml, 7 ml, 10 ml	15 minutos	Centrifugadora específica. No están activos en toda Europa	77%	4,4/6,6/4,3	HAT kit (tubos trombina autológica)	desconocido	desconocido
Vivostat	Vivistat A/S	Sí	Cell Saver Modificado	120 ml	6 ml	23 minutos	Centrifugadoras designadas como Torres. Diseño de Bang&Oulfsen. Tratamiento de heridas	65%	7 x basal	Sí. Batroxobina (se obtiene a partir de veneno de serpiente)	desconocido	No

Los criterios de interpretación de las pruebas de detección de agentes infecciosos en las donaciones tendrán en cuenta lo contemplado en el Anexo IV del antes mencionado RD 1088/2005[15].

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) considera, por lo tanto, que el PRP es un medicamento de uso humano que se puede utilizar al amparo del artículo 5 de la Directiva 2001/83/CE, de 6 de noviembre, y las disposiciones legales que transponen dicha Directiva en nuestro país[13].

Por ello, dadas las características de producción y aplicación del PRP, cabe considerarlo como medicamento de dispensación bajo prescripción médica restringida, de utilización reservada a determinados medios especializados que en todo caso, deberán contar con la autorización de las autoridades competentes en materia de inspección[16].

Del mismo modo, los kits desechables cerrados empleados para su obtención, siguiendo el RD 1591/2009[18] y la directriz comunitaria[19] se tratan de producto sanitario (PS). Tal y como se ha expuesto anteriormente, el PRP se puede obtener de forma manual mediante "técnica abierta" o mediante kits desechables con "técnica cerrada", siendo estos últimos clasificados como PS IIa. No obstante, no existe una lista exhaustiva de proveedores de kits cerrados de extracción de PRP, ya que las empresas que comercializan estos PS clase IIa, hasta la entrada en vigor del Real Decreto 1591/2009 no estaban obligadas a realizar la comunicación de puesta en el mercado a la AEMPS. Un ejemplo de algunos de estos kits, se detalla en la tabla 2. La información se recopiló mediante consulta a las fichas técnicas de los productos y, en caso de ausencia de datos se ha contactado con los laboratorios fabricantes, vía teléfono o correo electrónico.

La AEMPS ha establecido qué requisitos mínimos ha de cumplir el PRP como medicamento de uso humano[13,15]:

Garantías de calidad: El facultativo prescriptor será el responsable de garantizar su cumplimiento (aunque el procesado y la obtención sean realizados por un tercero).

Garantías de trazabilidad: El facultativo prescriptor deberá adoptar las medidas precisas de control, vigilancia y trazabilidad que impidan la transmisión de enfermedades infecciosas. Será necesario cumplir todos los preceptos legales descritos. Se deberán realizar las pruebas analíticas que se incluyen en el RD 1088/2005[15].

Garantías de farmacovigilancia: Los profesionales sanitarios tienen el deber de comunicar las sospechas de reacciones adversas de las que tengan conocimiento y que pudieran haber sido causadas por medicamentos y/o por PS. Para ello se seguirán los cauces habituales[6,16,20]. Dada la consideración de medicamento que tiene el PRP y de PS el kit para obtención mediante técnica cerrada.

Garantías de Información: El facultativo prescriptor garantizará que el paciente que se va a someter a un tratamiento con PRP reciba la información mínima adecuada.

Conclusiones

Los avances médicos comienzan su implantación, con frecuencia, antes de que exista una legislación que los contemple, y que proporcione a pacientes y profesionales un marco jurídico que garantice un uso seguro y racional de los mismos. Del mismo modo muchos de estos avances son utilizados fuera de los rígidos cauces de las diversas comisiones clínicas implicadas en el uso racional de los medicamentos, al considerarse no como medicamentos sino como PS, o como técnicas diversas de tratamiento.

El PRP ha ido introduciéndose en terapéutica con una enorme variabilidad en las técnicas de obtención y en las pautas utilizadas. Por tanto, no es de sorprender que el nivel de evidencia científica que lo acompaña sea bajo, lo que no ha de impedir que sea utilizado en pacientes y situaciones bien seleccionados.

Su consideración como medicamento, y los recientes casos de acontecimientos adversos relacionados con el PRP, hace necesaria la implicación de los servicios de farmacia en la gestión de los mismos y, llegado el caso, en su manipulación y acondicionamiento.

Bibliografía

1. Wroblewski AP, Melia HJ, Wright VJ. Application of platelet-rich plasma to enhance tissue repair. *Oper Tech Orthop* 2010; 20:98-105.
2. De La Mata J. Plasma rico en plaquetas: ¿un nuevo tratamiento para el reumatólogo? Reumatol Clínica. mayo de 2013;9(3):166-71.
3. Engebretsen L, Steffen K, Alsousou J, Anitua E, Bachl N, Devilee R, et al. IOC consensus paper on the use of platelet-rich plasma (PRP) in sports medicine. Br J Sports Med 2010, 44(15):1072-1081.
4. Anitua E, Sánchez M, Orive G. Potential of endogenous regenerative technology for in situ regenerative medicine. Adv Drug Deliv Rev. 2010; 62 (7-8):741-52.
5. Gumina S, Campagna V, Ferrazza G, Giannicola G, Fratalocchi F, Milani A, et al. Use of platelet-leukocyte membrane in arthroscopic repair of large rotator cuff tears: a prospective randomized study. J Bone Joint Surge Am. 1 de argots de 2012;94(15):1345-52.
6. Reglamento (CE) nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada. DOUE núm 324, de 10 de diciembre de 2007, páginas 121 a 137 (17 Págs.).
7. Informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el uso de Plasma Rico en Plaquetas. INFORME/V1/23052013. Mayo 2013. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/docs/PRP-AEMPS-DEF-mayo13.pdf [Acceso: Julio 2014]
8. Consejería de Sanidad y Política Social. Murcia. (09/04/2014). Sanidad establece un protocolo de actuación e investiga un brote de hepatitis B asociado a infiltraciones en una clínica privada de Murcia. Murcia – Salud: El portal sanitario de la Región de Murcia. Disponible en: http://www.murciasalud.es/noticias.php?op=ver&id=291437&idsec=66. Acceso: Julio 2014.
9. Reyes M. Actualización de la Técnica de Obtención y Uso del Plasma Rico en Factores de Crecimiento (P.R.G.F.). Rev Dent Chile. 2002;93(2):25-8.
10. González Lagunas, J. Plasma rico en plaquetas. Rev Esp Cir Oral y Maxilofac 2006;28,2 (marzo-abril):89-99.
11. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Jefatura del Estado. BOE núm. 178, de 27 de julio de 2006, páginas 28122 a 28165 (44 págs.).

12. Spa ova T, Rosita J, Lack M, Harvanová D, Gharaibeh A. Treatment of knee joint osteoarthritis with autologous platelet-rich plasma in comparison with hyaluronic acid. Am J Phys Med Rehabil Assoc Acad Physiatr. Mayo de 2012;91(5):411-7.
13. Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. Comunidades europeas. DOUE núm. 311, de 28 de noviembre de 2001, páginas 67 a 128 (62 Págs.).
14. Real Decreto-Ley 9/2014 por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos. Ministerio de Sanidad y Consumo. BOE núm. 163 de 5 de julio de 2014.
15. Real Decreto 1088/2005 de 16 de septiembre por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión. Ministerio de Sanidad y Consumo. BOE núm. 225, de 20 de septiembre de 2005.
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Resolución por la que se establece la clasificación de uso terapéutico no sustitutivo del plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados, como medicamentos de uso humano para atender necesidades especiales. Madrid. Mayo 2013. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/medicamentosUsoHumano/docs/medEspeciales/resolucion-PRP.pdf [Acceso: Julio 2014]
17. Orden SCO322/2007, de 9 de febrero, por la que se establecen los requisitos de trazabilidad y de notificación de reacciones y efectos adversos graves de la sangre y de los componentes sanguíneos. Ministerio de Sanidad y Consumo. BOE número 42, 17 de febrero de 2007.
18. Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios. Ministerio de Sanidad y Política Social. BOE núm. 268, de 6 de noviembre de 2009, páginas 92708 a 92778 (71 págs.).
19. Guidelines relating to the application of the Council Directive 93/42/EEC on medical devices. European Commission DG Health and Consumer. Directorate B, Unit B2 "Cosmetics and medical devices". MEDDEV 2. 4/1 Rev. 9 June 2010. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev/2_4_1_rev_9_classification_en.pdf. [Acceso: Julio 2014.]
20. Gaspar Carreño M, Marquez Peiró JF; Arranz T; Selva Otaolarruchi; Villimar Rodriguez AI; Arias P, Jiménez Torres J. Recomendaciones para la vigilancia de los productos sanitarios por los centros / hospitales y los profesionales sanitarios. Revista PAM 2014;38(374):555-560.

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

ORIGINALES

Implantación de un robot para la elaboración de antineoplásicos

María de la Paz Pacheco Ramos[1], Ainhoa Elisa Arenaza Peña[1], Alejandro Santiago Perez[1], Cristina Bilbao Gómez-Martino[2], María Dolores Zamora Barrios[1] y María Lourdes Arias Fernández[3]

[1]Facultativo Adjunto Especialista del Área de Farmacia Hospitalaria. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. [2]Residente de Farmacia Hospitalaria. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. [3]Jefe de Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

Resumen

Objetivo: Describir la implantación de un robot para la elaboración de antineoplásicos en el Servicio de Farmacia y evaluar el valor añadido al proceso farmacoterapéutico.

Método: La implantación se llevó a cabo en Junio 2012 en un hospital de tercer nivel, realizándose en dos períodos: 1-Período de pruebas con la instalación del robot, configuración técnica del equipo, validación de 29 principios activos e integración con el software de prescripción electrónica (9 meses); 2-Período de utilización (22 meses). Se impartieron cursos de formación a farmacéuticos y personal de enfermería. Para su funcionamiento el robot emplea reconocimiento fotográfico, identificación por código de barras y controles gravimétricos, que proporcionaron datos de error cometido por preparación, tolerando ±10% y restringiéndolo, tras un estudio piloto, a un intervalo de tolerancia de ±4%. El robot fue programado para reconocer bolsas, infusores, jeringas y viales. El valor añadido se evaluó durante 31 meses con la identificación de los errores de preparación.

Resultados: Se realizaron 11.865 preparaciones en el robot, que correspondieron al 40% del global de antineoplásicos elaborados, de 29 principios activos diferentes. Se identificaron y evitaron errores de dosificación en el 1,12% (n=133) de las preparaciones, que no alcanzaron al paciente al ser identificadas por el robot como preparaciones con desviación negativa (-4%) y ser corregidas manualmente.

Conclusiones: La implantación de un robot en la elaboración de antineoplásicos permite identificar los errores de elaboración y evitar que lleguen al paciente, promoviendo la seguridad y calidad del proceso farmacoterapéutico de antineoplásicos y reduciendo la exposición del manipulador a los mismos.

PALABRAS CLAVE
Robot; Antineoplásicos; Automatización; Preparación; Elaboración; Seguridad; Calidad

Implementation of a robot for the preparation of antineoplastic drugs in the Pharmacy Service

Abstract

Objective: To describe the implementation of a robot for the preparation of antineoplastic drugs in the Pharmacy Service and to be able to analyze the added value to pharmacotherapy.

Methods: The implementation was carried out in June 2012 at a tertiary level Hospital, taking place in two periods: 1- test period with the installation of the robot, with technical configuration of the equipment and validation of 29 active ingredients and the integration of electronic prescribing software with the robot application (9 months). 2- Usage period (22 months). On the other hand, training was given to pharmacists and nurses. The robot uses image recognition, barcode identification and gravimetric controls for proper operation. These checks provide information about the error ratio in the preparation, with a margin of ± 10%, which after a pilot study was restricted to a range of ±4%. The robot was programmed to recognize bags, infusion pumps, syringes and vials. The added value was assessed for 31 months by identifying preparation´s errors.

Results: 11,865 preparations were made by the robot, which meant approximately 40% of all antineoplastic prepared from 29 different active ingredients. 1.12% (n=133) of the errors were identified by the robot and therefore didn´t reach the patient (negative desviation - 4%). These errors were corrected manually.

Conclusion: The implementation of a robot in the preparation of antineoplastic drugs allows to identify errors therefore preventing them to arrive to the patient. This promotes safety and quality of the process, reducing the exposure to cytotoxic drugs from the manipulator.

KEYWORDS
Robotics; Antineoplastic; Automation; Development; Production; Safety; Quality

Farm Hosp. 2015;**39(3)**:137-146

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: mariapaz.pacheco@salud.madrid.org (María de la Paz Pacheco Ramos).

Recibido el 7 de abril de 2014; aceptado el 25 de marzo de 2015.

DOI: 10.7399/fh.2015.39.3.7497

Introducción

Se entiende por manipulación de antineoplásicos un conjunto de operaciones como la preparación de una dosis a partir de una presentación comercial, administración al paciente, eliminación de residuos antineoplásicos y cualquier actuación que implique un potencial contacto directo con el medicamento (limpieza de derrames, limpieza y mantenimiento de la cabina, etc). Los Servicios de Farmacia Hospitalaria (SFH) hace ya años que han centralizado la preparación de antineoplásicos, en la búsqueda de una mayor calidad y seguridad en el proceso. Desde principios de los 80 se emplean las cabinas de seguridad biológica clase II tipo B o clase III, de flujo laminar vertical. Actualmente, para mejorar la seguridad y calidad del proceso se habla de trazabilidad, control gravimétrico de las preparaciones o robotización[1,2].

Existen experiencias en hospitales internacionales de elaboración de mezclas de antineoplásicos con el robot APOTECA®Chemo. En Noviembre 2013, el SFH de la clínica de Cleveland de Ohio publicaba sus resultados con respecto a la implantación satisfactoria de APOTECA®Chemo, resaltando una mejora en seguridad y precisión en su circuito oncológico[3]. Recientemente, en Abril 2014, el Instituto Científico de Romaña para el Estudio y Tratamiento del Cáncer, en colaboración con Grupo Loccioni (Italia), publicó su experiencia con robot APOTECA®Chemo y concluyó que aporta ventajas respecto a la preparación manual de quimioterapias, no tan sustanciales en precisión, pero sí en calidad y seguridad[4]. La división HumanCare de Grupo Loccioni ha expandido sus robots APOTECA®Chemo por Europa, USA y Japón.

La seguridad en el manejo de antineoplásicos hace referencia a la seguridad del paciente y a la seguridad del trabajador.

Seguridad del paciente

Los errores de medicación[5] suponen un gran problema a nivel hospitalario por ser una de las principales causas de aparición de eventos adversos que aumentan la morbilidad y los costes[6]. En el caso de los fármacos antineoplásicos los errores pueden provocar un aumento en la toxicidad (con posible desenlace fatal) o una disminución del efecto antitumoral. Se pueden dar errores de prescripción, preparación, validación, dispensación o administración. La causa suele ser una o varias deficiencias en la organización[7].

Los SFH deben establecer procedimientos normalizados para el manejo seguro de medicamentos de alto riesgo, como los antineoplásicos. Se deben elaborar en un área centralizada de trabajo con los correspondientes requisitos específicos de preparación.

La integración de diferentes tecnologías para mejorar el proceso farmacoterapéutico ya forma parte del presente de los sistemas de Salud y en un futuro será imprescindible.

Ejemplos de nuevas tecnologías para la prevención de errores son: prescripción electrónica, asistencia a la prescripción, identificación con código de barras[8], bombas inteligentes y robot para la elaboración[9].

En muchos hospitales de nuestro país se emplean ya de forma rutinaria sistemas de prescripción electrónica asistida, que aportan seguridad. Sin embargo, la automatización de la elaboración de mezclas intravenosas es una tecnología novedosa y de reciente incorporación en la práctica asistencial, que minimiza el riesgo de exposición. La robotización aumenta la seguridad del circuito de elaboración, por lo que la automatización y robotización se están convirtiendo en líneas estratégicas[10] para alcanzar objetivos como: seguridad, control de la toxicidad, identificación correcta, información completa y fiabilidad en los tratamientos. El robot APOTECA®Chemo aporta trazabilidad, reconocimiento por código de barras e información detallada en la etiqueta final del preparado.

Seguridad del trabajador

Para incrementar la seguridad contamos con información sobre estándares de calidad que provienen de organismos como la Sociedad Americana de Farmacéuticos de Hospital (ASHP)[11] o el Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional (NIOSH)[12].

En el caso de elaboración de mezclas intravenosas de antineoplásicos, perseguimos estándares de calidad[13] de obligado cumplimiento como: asepsia, ambiente controlado con presión negativa, sistemas de ventilación en cabinas de flujo laminar vertical y filtros HEPA, minimización del riesgo de contaminación, medidas de higiene, equipamiento adecuado del personal (bata, guantes, mascarilla, gorro, calzas), formación, seguridad y precisión en las dosis elaboradas y registro de las operaciones realizadas.

Actualmente, las instituciones sanitarias adquieren cada vez mayor conciencia de la exposición que supone para el trabajador la manipulación de fármacos de riesgo, como los antineoplásicos. Este riesgo ocupacional se evidenció en 1979[14] estudiando muestras de orina de enfermeras que manipulaban citostáticos. Se ha visto, que estableciendo una serie de normas de seguridad en el equipamiento de las zonas de elaboración y de los propios trabajadores se reduce el riesgo de contaminación ocupacional[15,16].

La automatización de la elaboración con el robot APOTECA®Chemo evita el contacto directo del personal con los fármacos, ya que se preparan en una zona cerrada, e integra la gestión de residuos[17,18], de forma que el trabajador queda protegido.

El robot APOTECA®Chemo (Fig. 1) es un equipo diseñado para elaborar de forma automatizada y en ambiente controlado, mezclas intravenosas de antineoplásicos, de manera que permite la protección del trabajador y disponer de información detallada de cada preparación.

El sistema APOTECA®Chemo se compone del robot en sí y de un ordenador externo provisto del aplicativo software AGP® (Aplicación de Gestión de Preparaciones). El robot dispone de:

1. Zona de carga/descarga: abertura a través de la que se accede a un carrusel automático y giratorio en el que se carga o descarga el material correspondiente a las preparaciones. Las operaciones de carga y descarga se dirigen mediante un display que muestra las imágenes del material en cuestión e indica la posición precisa.
2. Lector manual de código de barras.
3. Zona de depósito: contiene, además del carrusel, un lector de código de barras fijo integrado en la pared. Permite identificar de modo inequívoco el contenedor final donde va cada preparación. Realiza una lectura tanto en el momento de la carga de material como en la descarga.
4. Carrusel: formado por 9 sectores. En cada uno de los sectores puede alojar 3 jeringas (5 mL, 20 mL, 50 mL), una aguja con capuchón, una bolsa de suero o infusor y 3 viales. En todas las posiciones existen detectores de presencia.
5. Sistema de reconocimiento: formado por una tele-cámara lineal, un sistema de iluminación y un plato giratorio, que permite identificar las etiquetas de los viales antes de que pasen a la zona de preparación.
6. Zona de elaboración: alberga el brazo robótico, las zonas de aparcamiento de viales, el dosificador, la bomba de succión, la balanza de precisión y el agitador para reconstitución de fármacos en polvo liofilizado. En esta zona se prepara la quimioterapia, realizando acciones de dosificación, reconstitución, aspiración, inyección o entrega. Terminada la preparación, el robot la sitúa en el carrusel para su descarga.
7. Brazo robótico: se trata de un robot antropomorfo a 6 ejes provisto de una pinza eléctrica a movimientos paralelos.
8. Dosificador: ejecuta las operaciones de aspiración e inyección de fármaco o solución empleando jeringas de 5 mL, 20 mL o 50 mL.
9. Zona de residuos: contiene el sistema cerrado para la gestión automática de contenedor de residuos, que es rígido, extraíble y provisto de tapa a cierre hermético.
10. Sistema de tratamiento del aire: dispone de un filtro principal HEPA H14 (parte inferior de la zona de preparación), además de otros 4 filtros y un sexto para el tratamiento del aire dirigido a la zona de descarga.

Todos los procedimientos que se realizan en el robot son automáticos, como por ejemplo: descargar viales, realizar la limpieza del equipo o ejecutar un ciclo de luz ultravioleta. Desde la Aplicación de Gestión de Preparaciones (AGP, instalado en un equipo informático externo) se gestiona el envío de preparaciones al robot. Los procedimientos que se realizan en el robot de carga y descarga de material vienen dirigidos por el software del equipo informático anexo al robot (que no es AGP, sino que pertenece a la estructura de APOTECA®Chemo). Se dispone de trazabilidad de todos los pasos que el robot realiza durante la elaboración de las preparaciones. Se puede listar fármacos y fungibles con que comienza a trabajar, volúmenes exactos que retira de sueros y viales y volumen final de fármaco que se dosifica. Registra también información de preparaciones por paciente y distingue ciclos de reconstitución, preparaciones válidas y no válidas. Esto ofrece ventajas como seguridad, disponibilidad de información detallada y registro de errores. El software dispone de un panel de rendimiento para obtener estadísticas de actividad y calidad, e informes por fármacos, usuarios o fecha.

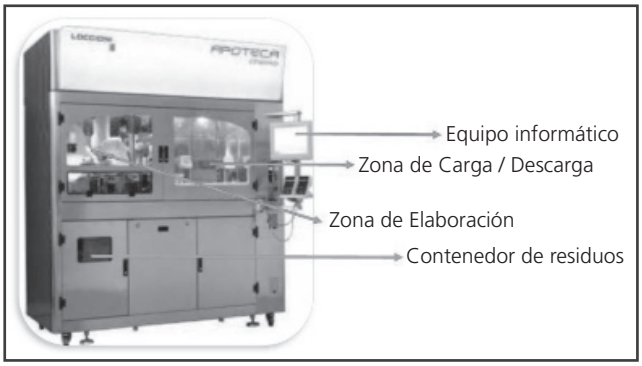


Figura 1. *Imagen del robot APOTECA®Chemo, con identificación de las diferentes zonas de trabajo.*

La hipótesis que se plantea es que la integración de la prescripción electrónica junto al proyecto de robotización en la elaboración de antineoplásicos puede disminuir la incidencia de errores de medicación aportando mejoras en seguridad, calidad y trazabilidad de las preparaciones.

Objetivo

Describir la implantación de un robot para elaboración automática de antineoplásicos en el Servicio de Farmacia como experiencia pionera en España y evaluar su valor añadido al proceso farmacoterapéutico.

Métodos

En Junio de 2012 se instaló el robot APOTECA®Chemo (LoccioniHumancare©, Ancona, Italia) en el SFH, a través del distribuidor en España (Palex Medical®, Sant-Cugat del Vallès, Barcelona), como sistema automatizado en la preparación de antineoplásicos tras estudiar los mecanismos de seguridad que podría aportar en el proceso farmacoterapéutico: reconocimiento fotográfico, identificación por código de barras y controles gravimétricos. El ámbito de utilización del robot fue un hospi-

tal de tercer nivel donde en el año 2014 se atendieron 34.000 consultas en Oncología Médica, y en el Hospital de Día Oncológico una media de 1.200 pacientes al mes.

El tiempo de estudio fue de 31 meses, diferenciándose 2 periodos:

1. Periodo de pruebas (junio 2012-febrero 2013, 9 meses): instalación del robot (software AGP®) con configuración técnica del equipo, validación de 29 principios activos e integración con el software de prescripción electrónica (Farmatools®: Dominion Tecnologías de la Información®, Madrid).
2. Periodo de utilización (marzo 2013-diciembre 2104, 22 meses).

Se incluyeron las preparaciones de los tratamientos antineoplásicos que disponían de prescripción electrónica (Servicio de Oncología para pacientes atendidos en Hospital de Día de lunes a viernes y pacientes ingresados). Se evaluó el valor añadido durante 31 meses desde la implantación del robot, según los errores de preparación identificados previamente a su dispensación para la administración. Con la implantación del robot se siguieron los procedimientos de trabajo establecidos previamente: validación del protocolo, indicación, fármacos, dosis, vía, frecuencia y pauta diaria.

Para que el robot identificase una preparación como válida se tenían que verificar diversos controles: suero correcto (control por código de barras), viales correctos (reconocimiento de altura y de imagen), diferencia de peso al inicio y al final de la preparación en el rango esperado según dosis solicitada. Los errores por sueros o viales incorrectos fueron detectados y corregidos antes de comenzar la propia elaboración. Por defecto, el robot fue configurado para identificar como preparaciones no válidas aquéllas que se hallaran fuera del rango ±10%[19], que las devolvió directamente como "preparación fallida". No obstante, se decidió ser más restrictivos y restringir el margen de error estableciendo una tolerancia de ±4%. Para definir este margen, se realizó un estudio piloto (Tabla 1) con 25 preparaciones elaboradas manualmente en cabina de seguridad biológica y pesadas al inicio y al final de la preparación en la misma balanza

Tabla 1. Resultados del estudio piloto para establecer el rango de tolerancia de ±4%.

	Fármaco	Dosis (mg)	Peso Inicial (g)	Peso Final (g)	Peso dosis (g)	Densidad Fármaco (g/mL)	C (mg/mL)	Dosis prescrita (mL)	Peso dosis prescrita (g)	Delta (g)	Error (%)
1	Etoposido	120	588,62	594,87	6,25	1,032	20	6	6,192	0,058	0,94%
2	Etoposido	120	577,83	583,96	6,13	1,032	20	6	6,192	-0,062	-1,00%
3	PaclitaxelAlbúm	160	62,82	95,17	32,35	1,013	5	32	32,416	-0,066	-0,20%
4	Etoposido	195,36	582,92	592,59	9,67	1,032	20	9,768	10,080576	-0,41058	**-4,07%**
5	Etoposido	200	581,43	591,44	10,01	1,032	20	10	10,32	-0,31	-3,00%
6	Etoposido	214,1	581,21	592,06	10,85	1,032	20	10,705	11,04756	-0,19756	-1,79%
7	Etoposido	223,2	580,64	591,91	11,27	1,032	20	11,16	11,51712	-0,24712	-2,15%
8	Gemcitabina	1868	544,67	593,18	48,51	1,015	38	49,157894	49,895263	-1,38526	-2,78%
9	Docetaxel	135	323,5	329,64	6,14	0,95	20	6,75	6,4125	-0,2725	**-4,25%**
10	PaclitaxelAlbúm	147,4	62,3	92,17	29,87	1,013	5	29,48	29,86324	0,00676	0,02%
11	Gemcitabina	1474	557,35	595,65	38,3	1,015	38	38,789473	39,371315	-1,07132	-2,72%
12	Paclitaxel	133	308,82	329,44	20,62	0,93	6	22,166666	20,615	0,005	0,02%
13	Oxaliplatino	145,95	303,27	332,22	28,95	1	5	29,19	29,19	-0,24	-0,82%
14	Irinotecan	296,82	315,71	330,35	14,64	1,02	20	14,841	15,13782	-0,49782	-3,29%
15	Paclitaxel	125	309,09	327,77	18,68	0,93	6	20,833333	19,375	-0,695	-3,59%
16	Cisplatino	112	982,88	1092,09	109,21	1,005	1	112	112,56	-3,35	-2,98%
17	Gemcitabina	1250	561,39	593,64	32,25	1,015	38	32,894736	33,388157	-1,13816	-3,41%
18	Carboplatino	500	282,51	332,37	49,86	1,009	10	50	50,45	-0,59	-1,17%
19	Ciclofosfamida	1200	531,8	592,11	60,31	1,011	20	60	60,66	-0,35	-0,58%
20	Doxorubicina	40	99,25	119,16	19,91	1,004	2	20	20,08	-0,17	-0,85%
21	Oxaliplatino	164	300,35	332,68	32,33	1	5	32,8	32,8	-0,47	-1,43%
22	Trastuzumab	425	301,94	321,55	19,61	1,011	21	20,238095	20,460714	-0,85071	**-4,16%**
23	Irinotecan	253,26	318,71	331,5	12,79	1,02	20	12,663	12,91626	-0,12626	-0,98%
24	Doxorubicina	75	134,45	171,51	37,06	1,004	2	37,5	37,65	-0,59	-1,57%
25	Ciclofosfamida	1125	273,25	328,01	54,76	1,011	20	56,25	56,86875	-2,10875	-3,71%

del robot. Sólo 3 de las 25 preparaciones realizadas, sobrepasaron el margen de error ±4%. Si la preparación presentaba un error mayor de -4% se corregía de forma manual añadiendo el volumen correspondiente a la diferencia de dosis que fuera necesaria. Si el error era por exceso, dichas preparaciones se desechaban.

Resultados

Período de pruebas

Previo a la instalación, se requirió adaptar el espacio físico para ubicar el robot en la zona de preparación, que duró 20 días, lo que implicó acondicionar y trasladar la preparación de antineoplásicos a otro lugar durante dicho tiempo de acondicionamiento.

El robot requirió configuración y puesta a punto con la conformidad en cuanto a varias directivas que hacen referencia a la propia máquina, tensión, compatibilidad electromagnética, cabinas de seguridad, emisiones, filtros HEPA y requisitos de limpieza. La filtración del aire para la preparación se certificó conforme a la norma EN ISO14644-1 (test de cuenta de partículas)[17].

Además, fue preciso parametrización de las características físico-químicas y otros aspectos de los fármacos (dosis, volumen, concentración, densidad, peso, formato de la etiqueta para reconocimiento fotográfico, medidas de anchura y altura para posicionamiento del vial en las distintas áreas del robot y exactitud del manejo por parte del brazo robótico), siendo 29 principios activos los aptos para ser preparados en el robot, correspondientes a 47 presentaciones comerciales: Bendamustina (MundipharmaPharmaceuticals S.L. Madrid), Bevacizumab (Roche Farma S.A. Madrid), Carboplatino (AccordHealthcare y TevaPharma Madrid), Ciclofosfamida (Baxter S.L. Madrid), Cisplatino (Pfizer S.L.U. Madrid), Citarabina (AccordHealthcare), Docetaxel (Actavis Spain S.A. Madrid, Accord Healthcare y Sanofi Aventis S.A. Barcelona), Doxorubicina (Tedec Meiji-Farma S.A. Madrid), Doxorubicina Liposomal (Janssen-Cilag S.A. Madrid), Dacarbazina (Laboratorios Gebro Pharma S.A. Barcelona), Daunorubicina (Pfizer S.L.U. Madrid), Epirubicina (Teva Pharma Madrid), Etoposido (Teva Pharma S.L.U. Madrid), Fluorouracilo (Accord Healthcare), Gemcitabina (Actavis Spain S.A. Madrid y Hospira España), Idarubicina (Pfizer S.L.U. Madrid), Irinotecan (GP-Pharm S.A. Barcelona, Accord Healthcare y Hospira España), Metotrexato (Pfizer S.L.U. Madrid), Mitomicina (Laboratorios Inibsa S.A. Barcelona), Mitoxantrona (Meda Pharma S.A.U. Madrid), Oxaliplatino (Hospira España, Accord Healthcare y Teva Pharma Madrid), Paclitaxel (Hospira España, Accord Healthcare y Teva Pharma Madrid), Panitumumab (Amgen S.A. Barcelona), Pemetrexed (Lilly S.A. Madrid), Rituximab (Roche Farma S.A. Madrid), Topotecan (Teva Pharma Madrid), Trabectedina (Pharma Mar S.A. Sociedad Unipersonal Madrid), Trastuzumab (Roche Farma S.A. Madrid) y Vinblastina (Stada S.L. Barcelona).

Durante el proceso de puesta a punto, se observó que algunos formatos de vial presentaban menos inconvenientes y eran más adecuados y manejables para su parametrización. Se vió la comodidad de trabajar con las presentaciones de mayor volumen, para dosificar a mayor velocidad.

También se parametrizó el material fungible a utilizar por el robot:

1. Jeringas de 5 mL, 20 mL y 60 mL, pinzas para sujeción de bolsas e infusores, agujas y contenedores de residuos, que proporciona LoccioniHumancare©, Ancona, Italia.
2. Cloruro sódico 0,9% Viaflo de 50 mL, 100 mL, 250 mL, 500 mL, 1 L, Glucosa 5% Viaflo 250 mL e infusores de 10 mL/h; 5 mL/h; 2 mL/h; 1,5 mL/h, que proporciona Baxter© S.L.

Se impartieron cursos de formación al personal de farmacia y de enfermería. El personal de enfermería tuvo un papel fundamental en la implantación del robot, ya que fue el personal responsable de su manejo rutinario.

Período de utilización

El robot es dirigido a través de AGP®, cuya responsabilidad recayó en el farmacéutico, con uso restringido mediante usuario y contraseña personalizados por profesional. Aunque AGP® permite gestionar las solicitudes de preparación de manera manual por paciente, se realizó su integración con el sistema informático de prescripción electrónica Farmatools®, con el envío automático de toda la información necesaria para realizar la preparación (datos del paciente, fecha de elaboración y de administración, dosis de fármaco y suero, ubicación del hospital donde se va a administrar y estabilidad).

AGP® permite establecer un orden de prioridad en la elaboración en las preparaciones, que resultó interesante para optimizar el trabajo de APOTECA®Chemo cuando se solicitaban de forma sucesiva preparaciones de igual principio activo, con ahorro de material fungible y mayor velocidad del circuito.

La información necesaria para la preparación se visualizó en un equipo informático adjunto al robot. Desde esta pantalla se dirigió todo el trabajo para que enfermería acondicionase los diferentes materiales necesarios según preparación.

Cuando el robot tenía nuevas tareas que realizar, se visualizaba en la pantalla una "lista de carga" de fármacos y fungibles. Los fungibles utilizados como contenedores finales se identificaron con código de barras. De igual manera, cuando el robot finalizaba una preparación se visualizaba la solicitud de descarga y lectura de código de barras para comprobar el porcentaje de error cometido. Si todo era correcto, se generaba una etiqueta final con la información correspondiente a la preparación (datos del paciente y ubicación, fecha de elaboración y de administración, dosis de fármaco y sue-

ro, y estabilidad). Normalmente en los intervalos en los que no había nueva "lista de carga" y no se había finalizado una preparación, el robot no precisó la interacción del usuario, excepto cuando se trataba de fármacos en polvo liofilizado para reconstituir. En este caso, el robot, tras la introducción del solvente y agitación, muestra el vial para que el usuario verifique una adecuada disolución o solicite un nuevo ciclo de agitación.

Cada día, al finalizar el trabajo con el robot, se realizó un procedimiento de limpieza con alcohol 70º, seguido de un ciclo programado de luz ultravioleta.

Mediante el AGP, en todo momento el farmacéutico pudo consultar en qué punto del proceso de elaboración se encontraba cada preparación.

La integración informática de AGP® con Farmatools® gestionó los consumos en tiempo real.

Robot para la preparación como valor añadido al proceso farmacoterapéutico

Desde la implantación del robot en Junio 2012, se elaboraron 11.865 preparaciones (223 preparaciones en el período de pruebas y 11.642 preparaciones en el período de utilización), mostrándose la evolución del número de preparaciones realizadas durante los 31 meses (Fig. 2), que supusieron aproximadamente un 40% del global de antineoplásicos que se elaboraron para el Hospital de Día Oncológico. Los tratamientos que no se incluyeron en el estudio, se realizaron en dos cabinas de flujo laminar vertical donde se trabajó de forma manual.

El rendimiento del robot se midió con el número de preparaciones que se prepararon mensualmente (Fig. 2 y Fig. 3).

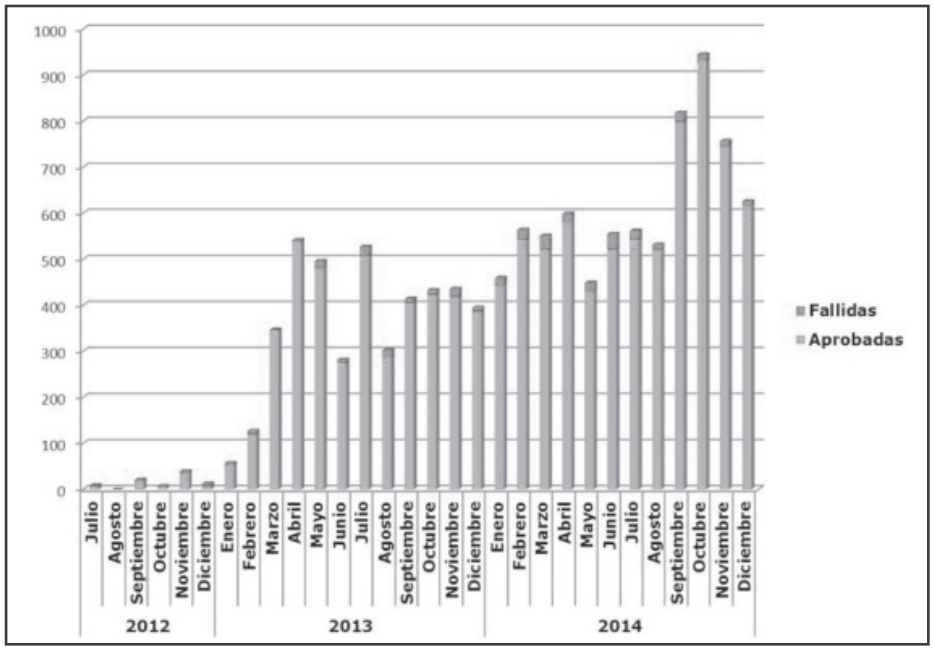


Figura 2. *Evolución de las preparaciones realizadas durante el tiempo de estudio.*

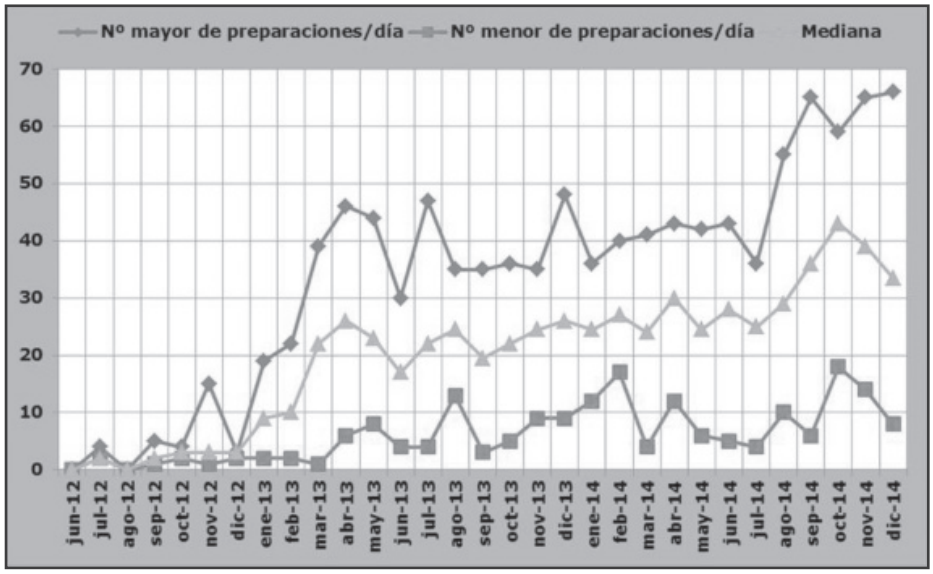


Figura 3. *Rendimiento: evolución del número de preparaciones, mayor y menor número de preparaciones diarias por mes y mediana.*

El tiempo medio en realizar una preparación fue de 5 min. 43 s. (1 min. 34 s. – 47 min. 26 s. IC 95%). Se observaron diferentes tiempos de elaboración intergrupos:

a. Presentaciones en polvo liofilizado a reconstituir: por ejemplo en las reconstituciones de mitomicina: 5 min. 42 s. (1 min. 34 s. – 29 min. 55 s. IC 95%).
b. Preparaciones con dosis de gran volumen, ya que el dosificador de APOTECA®Chemo está diseñado para jeringas con capacidad máxima de 50 mL. Si el volumen que se precisa de fármaco es mayor de 50 mL habrá que dosificar repetidas veces con las respectivas pesadas. Por ejemplo, cisplatino en tiempo medio de 9 min. 6 s. (3 min. 12 s. – 16 min. 53 s. IC95%).
c. Infusores: el volumen de suero salino fisiológico (SSF) que hay que añadir a los infusores supera los 200 mL, lo que supone un mínimo de 4 inyecciones de suero más la dosis del fármaco, con las respectivas pesadas. Se prepararon 12 infusores de fluorouracilo, cuyo tiempo medio de preparación fue de 19 min. 49 s. (17 min. 32 s. – 31 min. IC95%).

AGP® proporcionó información sobre el control gravimétrico con la precisión de las dosis preparadas. Dicha información se obtuvo en tiempo real en el momento de la preparación y los datos quedaron archivados para su posterior explotación (Tabla 2).

Tabla 2. *Control gravimétrico realizado con APOTECA®Chemo*

	Periodo de PRUEBA (Hasta 25 Febrero 2013)					Periodo de UTILIZACIÓN (Desde 25 Febrero 2013 en adelante)				
		Preparaciones FALLIDAS		% ERROR			Preparaciones FALLIDAS		% ERROR	
Fármaco	Total (N)	n	%	Media	Rango	Total (N)	n	%	Media	Rango
BENDAMUSTINA	0	0	0,00%	-	-	2	0	0,00%	-0,11	-0,47 a +0,05
BEVACIZUMAB	20	0	0,00%	0,93	-1,29 a +2,39	1151	30	2,60%	-0,49	-4,62 a +1,77
CARBOPLATINO	17	2	11,76%	0,06	-1,86 a +1,24	1775	39	2,19%	-0,21	-5,06 a +1,95
CICLOFOSFAMIDA	3	0	0,00%	-0,49	-1,73 a 0	160	4	2,50%	-0,88	-4,83 a +1,2
CISPLATINO	13	2	15,40%	-0,57	-3,22 a +0,72	690	46	6,66%	-0,37	-5,86 a +1,81
CITARABINA	0	0	0,00%	-	-	2	0	0,00%	-0,16	-1,33 a +1,01
DACARBAZINA	2	0	0,00%	-0,11	-0,24 a 0	0	0	0,00%	-	-
DAUNOBLASTINA	0	0	0,00%	-	-	1	0	0,00%	-0,93	-0,93 a -0,93
DOCETAXEL	5	1	20,00%	-1,7	-2,41 a +0,23	942	31	3,29%	-1,08	-6,38 a +2,96
DOXORUBICINA	2	0	0,00%	-2,65	-3,04 a -2,26	266	8	3,00%	-1,21	-4,39 a +2,09
DOXORUBICINA LIPOSOMAL	1	0	0,00%	-2,54	-2,54 a -2,54	260	5	1,92%	-1,46	-4,39 a 0
EPIRUBICINA	0	0	0,00%	-	-	4	0	0,00%	-1,01	-2,58 a -0,04
ETOPOSIDO	4	1	25,00%	-2,97	-4,89 a -2,29	1	0	0,00%	-2,05	-2,05 a -2,05
FLUOROURACILO	17	4	23,50%	1,97	-0,36 a +3,85	53	5	9,43%	2,14	-1,69 a +4,64
GEMCITABINA	35	7	20,00%	0,2	-2,21 a +0,71	1523	50	3,28%	0,09	-4,1 a +2,02
IDARUBICINA	0	0	0,00%	-	-	1	0	0,00%	-2,2	-2,20 a -2,20
IRINOTECAN	27	2	7,40%	-0,89	-2,73 a +2,04	1386	39	2,81%	-0,39	-4,30 a +2,63
METOTREXATO	0	0	0,00%	-	-	4	1	25,00%	-2,27	-2,27 a 0
MITOMICINA	35	0	0,00%	-0,53	-3,61 a +2,44	693	3	0,43%	-0,18	-7,39 a +1,39
MITOXANTRONA	0	0	0,00%	-	-	1	0	0,00%	-4,33	-4,33 a -4,33
OXALIPLATINO	13	2	15,40%	-0,63	-2,35 a +0,39	863	19	2,20%	-0,11	-6,55 a +2,13
PACLITAXEL	14	1	7,14%	-1,63	-3,42 a -0,54	1540	36	2,33%	-0,94	-4,98 a +2,04
PANITUMUMAB	1	0	0,00%	-2,84	-2,84 a -2,84	0	0	0,00%	-	-
PEMETREXED	3	0	0,00%	-0,29	-0,84 a 0	0	0	0,00%	-	-
RITUXIMAB	3	0	0,00%	0,03	-0,41 a +0,23	0	0	0,00%	-	-
TOPOTECAN	2	0	0,00%	-0,7	-1,31 a -0,09	0	0	0,00%	-	-
TRABECTEDINA	1	0	0,00%	-2,38	-2,38 a -2,38	0	0	0,00%	-	-
TRASTUZUMAB	3	0	0,00%	-0,71	-1,75 a 0	324	10	3,08%	-1,55	-6,01 a +0,49
VINBLASTINA	2	0	0,00%	-0,5	-1,51 a 0	0	0	0,00%	-	-
TOTAL	**223**	**22**	**9,86%**	**-0,85**		**11642**	**326**	**2,44%**	**-0,89**	

N=número de preparaciones incluidas en el estudio; n=número de preparaciones fallidas.

El robot identificó 133 preparaciones (1,12%) que fueron corregidas manualmente y reutilizadas, ya que superaban más del 4% de error en dosificación con desviación negativa. Sólo se desechó una preparación (Fluorouracilo, en Septiembre 2014) que presentó un error de 4,64% (desviación positiva).

Realizando un compendio de los diferentes errores, durante el período de pruebas obtuvimos 22 preparaciones fallidas (9,86%) y 326 (2,44%) en el período real. Estas preparaciones no llegaron a finalizarse en el robot por incidencias en la elaboración.

Discusión

Hace muchos años que existen medidas estandarizadas para la elaboración de antineoplásicos promocionando la seguridad de la preparación y disminuyendo los riesgos de la manipulación, pero incluso utilizando todas estas medidas, podremos encontrar contaminación ambiental y trazas de antineoplásicos en el entorno de elaboración[20-23]. De hecho se definen zonas de mayor posibilidad de contaminación, como son: el suelo frente a las cabinas, las tapaderas de los contenedores de residuos y la zona por donde se abre la puerta de las neveras, entre otras[23].

Otros estudios[24,25] han puesto de manifiesto que el empleo de sistemas con dispositivos cerrados para elaboración de quimioterapias (en concreto con ciclofosfamida), disminuye la contaminación ambiental y por tanto la exposición ocupacional.

En cuanto al circuito global del manejo de antineoplásicos, en 2009 se realizó un estudio[26] en un hospital parisino en el que identificaron 39 puntos críticos de control, 11 de ellos de elevada importancia o con alto índice de riesgo: prescripción, validación farmacéutica, selección de fármaco y suero, descontaminación, preparado del material fungible, hoja de preparación, esterilización, elaboración en cabina de seguridad biológica, validación de esterilización, control fisicoquímico y reparto.

La implementación de alta tecnología en el proceso de elaboración de fármacos tiene la finalidad de aumentar la calidad y seguridad del circuito, esto hace que en los SFH se produzcan cambios logísticos en el proceso, y que los farmacéuticos y enfermeros experimenten un cambio de mentalidad, cobrando importancia una serie de conocimientos técnicos para un mejor uso de los sistemas de información y mayor calidad en la atención al paciente.

APOTECA®Chemo no es el primer robot para elaboración de mezclas intravenosas que apareció en el mercado. Algunos ejemplos previos[27] son IntelliFill, RIVA y CytoCare.

La robotización de la elaboración nos ha aportado ventajas en cuanto a identificación inequívoca de viales y control gravimétrico. El robot no desechó los viales hasta finalizar su contenido, de manera que un mismo vial se empleó en diferentes preparaciones de un mismo fármaco.

Comparando nuestra experiencia con la publicada por la clínica de Cleveland de Ohio en 2013[3], los resultados son parecidos, aunque ellos analizan un periodo de 13 meses. En su caso, de 7.384 preparaciones, sólo 85 (1,2%) presentaron un error superior a ±4%, que se corrigieron en la cabina de seguridad biológica.

En comparación con la experiencia publicada por el Instituto Científico de Romaña para el Estudio y Tratamiento del Cáncer en colaboración con Grupo Loccioni en 2014[4], sus resultados corresponden a un periodo de 4 meses y experiencia con 10 fármacos. De 681 preparaciones realizadas de forma manual (n=333) y automatizada (n=348), 17 presentaron un error superior a ±5% y 1 superior a ±10%. Es decir, 2,6% de las preparaciones presentaron un error fuera de rango.

Si comparamos nuestra experiencia con la publicada por el Hospital Universitario de Ancona (Italia) en 2012[28], los resultados son similares, siendo ellos los pioneros en la experiencia con APOTECA®Chemo. En su caso, de 1.509 preparaciones, sólo 16 (1,1%) presentaron un error superior a ±10%, que se corrigieron en la cabina de seguridad biológica. El error medio fue de 0,8% con desviación estándar de 1,7%.

El robot presenta limitaciones. Conociendo la forma en que el robot organiza su esquema de trabajo, se podría mejorar el rendimiento del número de preparaciones a elaborar. Un ejemplo sería identificar los fármacos con difícil reconstitución y realizar esta tarea con anterioridad, dentro de un período de estabilidad aceptable, para que cuando el robot vaya a elaborar la preparación trabaje ya con viales reconstituidos. La labor del farmacéutico es optimizar dicho esquema para no ralentizar la llegada de las preparaciones al Hospital de Día Oncológico. Por otro lado, si se agrupan preparaciones del mismo fármaco se mejora la velocidad de producción y se reduce el volumen de fármacos antineoplásicos que se desecha.

Gracias al análisis de actividad realizada en el robot y los recursos disponibles, se ha llevado a cabo un proyecto para mejorar el rendimiento de APOTECA®Chemo. Una óptima organización del SFH y de los recursos humanos ha permitido que el robot funcione durante más horas al día (mínimo 10 horas/día), lo que ha requerido formación de nuevo personal (farmacéuticos y enfermería) y organización de la programación de quimioterapia con las agendas del Hospital de Día.

APOTECA®Chemo ha supuesto una revolución tecnológica. El SFH valora de forma positiva esta experiencia innovadora y pionera. La automatización de la elaboración de antineoplásicos y su integración con la prescripción electrónica se convierten en elementos clave en la calidad y seguridad del circuito oncológico. Una de las grandes ventajas de esta apuesta tecnológica es la trazabilidad que proporciona, mostrando información deta-

llada de cada preparación en tiempo real y almacenando los datos para ser consultados posteriormente. Los controles que presenta el sistema garantizan el correcto manejo de las preparaciones e informan de la precisión de las dosis. También se valora la minimización del riesgo de exposición ocupacional, quedando el trabajador protegido de la zona de elaboración y del contacto con residuos. Actualmente, nuestro hospital es el único en España que cuenta con este equipo, aunque la robotización tiende a convertirse en imprescindible en los SFH, y en un objetivo institucional presente y futuro en el mundo sanitario.

Conclusión

La implantación de un robot en la elaboración de antineoplásicos permite identificar errores de preparación y evitar que lleguen al paciente, promover la seguridad y calidad del proceso farmacoterapéutico de antineoplásicos y reducir la exposición del manipulador a los mismos.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al fabricante Loccioni Humancare, Ancona, Italia, al Servicio de Farmacia del Ospedali Riuniti, Ancona, Italia y al distribuidor en España Palex Medical, Sant Cugat del Vallès, Barcelona. Muy en especial a Jaime Cabañas Hernández, técnico de Palex, que ha llevado a cabo toda la configuración y mantenimiento del equipo.

Bibliografía

1. Pérez Ricart A, Mestre Galofré L, Farriols Danés A, Carreras, Soler MJ, Renedo Miró B, Martínez Cutillas J. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. "Control de producción cualitativo-cuantitativo y trazabilidad en la preparación de citostáticos ". 58° Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y Encuentro Iberoamericano de Farmacéuticos de Hospital. Málaga, Octubre 2013.
2. Natalia Creus. Servicio de Farmacia. Hospital Clínic de Barcelona. Trazabilidad y control de calidad de la preparación y administración de tratamientos de quimioterapia. 55 Congreso Nacional de la Sociedad Española Farmacia Hospitalaria, Madrid, 2010.
3. Yanis AW, Knower SJ. Implementation of an i.e.-compounding robot in a hospital-based cancer center pharmacy. Am J Health Sits Pharm. 2013 Nov 15; 70(22):2030-7.
4. Masini C, Nanni O, Antaridi S, Gallegati D, Marri M, Paolucci D, Minguzzi M, Altini M. Automated preparation of chemotherapy: quality improvement and economic sustainability. Am J Health Syst Pharm. 2014 Apr 1;71(7):579-85.
5. Hanuscak TL, Szeinbach SL, Seoane-Vazquez E, Reichert BJ, McCluskey CF .Evaluation of causes and frequency of medication errors during information technology downtime. Am J Health Syst Pharm. 2009; 66(12): 1119-24.
6. Ranchon F, Salles G, Späth HM, Schwiertz V, Vantard N, Parat S, Broussais F, You B, Tartas S, Souquet PJ, Dussart C, Falandry C, Henin E, Freyer G, Rioufol C. Chemotherapeutic errors in hospitalized cáncer patients: attributable damage and extra costs. BMC Cancer 2011; 11:478.
7. Godoy M. Línea estratégica 3: seguridad. Farm Hosp. 2011; 35(Supl 1):33-37.
8. Poon EG, Keohane CA, Yoon CS, Ditmore M, Bane A, Levtzion-Korach O, Moniz T, Rothschild JM, Kachalia AB, Hayes J, Churchill WW, Lipsitz S, Whittemore AD, Bates DW, Gandhi TK. Effect of bar-code technology on the safety of medication administration. N Engl J Med 2010; 362:1698-707.
9. Seger AC, Churchill WW, Keohane CA, Belisle CD, Wong S, Sylvester KW, Chesnick MA, Burdick E, Wien MF, Cotugno MC, Bates DW, Rothschild JM. Impact of Robotic Antineoplastic Preparation on Safety, Workflow, and Costs. Journal of Oncology Practice 2012;8 Issue 6:344-349.
10. Arce Valladares J., Arenaza Peña A., Barrueco Fernández N., Cabrerizo Escribano E., Colás Jiménez V., Diez Viñas V., Duro Perales E., Duro Perales N., González Contreras F., Martínez de Aramayona López M.J., Mendoza Rodríguez A., Muedra Sánchez M., Otero Dorrego C., Sánchez-Uriz M.A., Valle Robles M. Guía de buenas prácticas para trabajadores profesionalmente expuestos a agentes citostáticos. Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid. 2014.
11. ASHP guidelines on preventing medication errors with antineoplasic agents. Am. J. Health-Syst. Pharm. 2002; 59: 1648-68.
12. USA NIOSH ALERT. Preventing Occupational Exposure to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings. 2004. Disponible en: http://www.exposurecontrol.nl/publications/NIOSH2004.pdf (acceso 28 de Febrero 2014).
13. Boletín Oficial del Estado. Ley 22/2011, de 28 de julio, de residuos y suelos contaminados. BOE núm. 181, de 29/07/2011. Disponible en: http://www.boe.es/boe/dias/2011/07/29/pdfs/BOE-A-2011-13046.pdf (acceso 8 de Septiembre 2014).
14. Falck K, Sorsa M, Vainio H. Use of the bacterial fluctation test to detect mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. Mutat Res 1981; 85:236-7.
15. González A, López-Montenegro MA, Albert A, Martínez MA, Porta B, Jiménez NV. Exposición a fármacos citotóxicos en el personal sanitario. Farm Hosp. 2012; 36(5):368-373.
16. Odraska P, Dolezalova L, Kuta J, Oravec M, Piler P Blaha L. Evaluation of the efficacy of additional measures introduced for the protection of healthcare personnel handling antineoplastic drugs. Ann. Occup. Hyg 2013; 57 No. 2:240–250.
17. Hartvig, et al. Sampling Plan for Cleanroom Classification with respect to Airborne Particles, European Journal of Parenteral and Pharmaceutical Sciences 2011; 16(l).
18. Maeda S, Miyawaki K, Matsumoto S, Oishi M, Miwa Y, kurokawa N. Evaluation of environmental contaminations and occupational exposures involved in preparation of chemoterapeutic drugs. YakugakuZasshi2010; 130(6):903-910.
19. Kastango ES, Bradshaw BD. USP chapter 797: Establishing a practice standard for compounding sterile preparations in pharmacy. Am J Health-Syst Pharm 2004; 61:1928-38.
20. Bussières JF, Tanguav C, Touzin K, Langlois E, Lefebvre M. Environmental contamination with hazardous drugs in Quebec hospitals. Can J Hosp Pharm 2012;65(6):428-435.
21. Yoshida J, Tei G, Mochizuki Ch, Masu Y, Koda S, Kumagai S. Use of a closed system device to reduce occupational contamination and exposure to antineoplastic drugs in the hospital work environment. Ann. Occup. Hyg 2009;53 No. 2:153–160.
22. Kiffmeyer TK, Tuerk J, Hahn M, Stuetzer H, Hadtstein C, Heinemann A, Eickmann U. Application and assesment of a regular environmental monitoring of the antineoplastic drug contamination level in pharmacies-The MEWIP Project. Ann. Occup. Hyg. 2013;57(4):444-455.
23. Pretty J, Connor T, Spasojevic I, Kurtz K, McLaurin J, B´Hymer C, Debord DG. Sampling and mass spectrometric analytical methods

for five antineoplastic drugs in the healthcare environment. J Oncol Pharm Practice 2010: 18(1): 23-36.
24. Miyake T, Iwamoto T, Tanimura M, Okuda M. Impact of closed-system drug transfer device on exposre of environment and healthcare provider to cyclophosphamide in Japanese hospital. SpringerPlus 2013; 2:273.
25. Zock MD, Soefje S, Rickabaugh K. Evaluation of surface contamination with cyclophosphamide following simulated hazardous drug preparation activities using two closed-system products. J Oncol Pharm Practice 2010;17(1):49–54.
26. Bonan B, Martelli N, Berhoune M, Maestroni ML, Havard L, Prognon P. The aplication of hazard analysis and critical control points and risk management in the preparation of anti-cancer drugs. International Journal for Quality in Health Care 2009;21(1):44-50.
27. Fox BI, Felkey BG. Automated intravenous preparation: robots for the pharmacy. Hospital Pharmacy 2009; 44(3):255-256,264.
28. Palma E, Bufarini C. Robot-assisted preparation of oncology drugs: The role of nurses. International Journal of Pharmaceutics 2012; 439: 286– 288.

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

ORIGINALES

Etanercept en la enfermedad de injerto contra huésped aguda refractaria a corticoides

Silvia González Munguía[1], Moisés Pérez León[1], Marta Piñero González[1], Marina Magnolia Díaz Pestano[1], Rafael Molero Gómez[1] y Hugo Daniel Luzardo Henríquez[2]

[1]Servicio de Farmacia Hospitalaria. [2]Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. España.

Resumen

Objetivo: Describir el uso y la efectividad de etanercept como terapia en la enfermedad de injerto contra huésped refractaria a corticoides tras el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

Método: Se seleccionaron los pacientes en los que se utilizó etanercept fuera de indicación para el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped y se revisaron retrospectivamente sus historias clínicas para evaluar la respuesta al tratamiento.

Resultados: De un total fueron cinco pacientes tratados cuatro presentaban enfermedad con afectación digestiva y otro con manifestación pulmonar y hepática. En el 80% de los casos se alcanzó alguna respuesta clínica: 60% respuesta parcial y 20% respuesta completa.

En cuatro pacientes se utilizo etanecept 25mg dos veces por semana con duración variable, obteniendo una respuesta nula en uno (3 semanas), parcial en dos (4 y 8 semanas) y total en otro (8 semanas). Sólo en un caso se usó etanercept 50mg dos veces en semana durante 5 semanas con respuesta parcial.

Conclusiones: Los resultados obtenidos de respuesta clínica son coherentes con los publicados previamente y vienen a incrementar la escasa bibliografía sobre la utilidad de etanercept en el tratamiento en la enfermedad de injerto contra huésped aguda y refractaria a corticoides. Dadas las limitaciones del diseño y el reducido número de pacientes, estudios controlados deberán evaluar en el futuro la eficacia y la seguridad de etanercept en estos pacientes.

PALABRAS CLAVE
Etanercept; Injerto contra huésped; Refractaria; Corticoides; Trasplante; Hematopoyético

Etanercept on steroid-refractary acute graft-versus-host disease

Abstract

Objetive: To describe etanercept use and effectiveness on steroid-refractary acute graft-versus-host disease after hematopoietic cell transplantation.

Method: Patients treated with etanercept as off label use for steroid-refractary acute graft-versus-host disease were selected and each patient's medical history was reviewed to assess the clinical response.

Results: The study included five patients: four presented with digestive manifestations and one presented pulmonary and liver manifestations. 80% of patients showed a clinical response: 60% a partial response and 20% a total response.

In four cases etanercept 25mg was administered twice a week with variable duration of treatment, achieving no response in 1 case (3 weeks), partial response in two 2 cases (4 weeks and 8 weeks) and a complete response in 1 case (8 week period). Only one case was treated with etanercept 50mg administered twice a week for 5 weeks with a partial treatment response.

Conclusions: The clinical response rate is consistent with the previously published data. This updates the scarce bibliographic information about etanecept use in steroid-refractary acute graft-versus-host disease. Due to clinical design limitations and the small patient population, future clinical studies should be conducted to assess the efficacy and security of etanercept in these patients.

KEYWORDS
Etanercept; Graft-versus-host; Steroid-refractary; Hematopoietic cell; Transplantation

Farm Hosp. 2015;**39(3)**:147-151

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: silviaglezmunguia@hotmail.com (Silvia González Munguía).

Recibido el 26 de agosto de 2014; aceptado el 29 de marzo de 2015.

DOI: 10.7399/fh.2015.39.3.8000

Introducción

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH) es la terapia de elección para muchas enfermedades hematológicas malignas tanto en primera línea como en posteriores. La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) constituye la principal complicación del TAPH y presenta una elevada morbi-mortalidad, registrándose datos de mortalidad que oscilan entre el 40 y el 60%[1].

Históricamente se ha clasificado la EICH en función del tiempo de inicio post-trasplante en forma aguda (EICHa), dentro de los primeros 100 días post-trasplante, y en forma crónica (EICHc), a partir del día 100[1]. Sin embargo, hoy en día se acepta que las características clínicas de la EICH crónica pueden también observarse dentro de los primeros 100 días post-trasplante y que la clínica de la EICH aguda y crónica pueden coexistir en formas mixtas, lo que ha llevado a la aparición de nuevas definiciones en las que el diagnóstico se centra principalmente en los síntomas, en detrimento del inicio de los mismos[2].

La incidencia de las dos principales presentaciones es variable, para EICH aguda se estiman rangos de 10-80% aproximándose al límite superior a medida que el paciente presenta más factores de riesgo (ver tabla 1), mientras que por otro lado, se ha observado una incidencia de EICH crónica del 30-70%, constituyendo la primera causa de muerte en los pacientes que sobreviven al trasplante[3].

El mecanismo fisiopatológico de la EICH se fundamenta en la activación de los linfocitos T del donante contra los antígenos del receptor, lo que desemboca en una desregulación de las citoquinas proinflamatorias, como las interleucinas (IL) IL-1, IL-8 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α). Estos amplifican la activación de los linfocitos T y provocan daño tisular y orgánico en el receptor. Las formas más comunes de presentación son: cutánea, gastrointestinal y hepática[3].

Dada la fisiopatología, el tratamiento de primera línea consiste en la inmunosupresión con corticoides y ciclosporina con el objetivo de atenuar la cascada proinflamatoria y la amplificación de linfocitos T activados[3,4]. Sin embargo, hasta el 50% de los pacientes presentan una EICH refractaria a corticoides, definida como una progresión tras tres días de tratamiento, una falta de mejoría tras 7 días de tratamiento o una respuesta incompleta tras 14 días de tratamiento continuado con corticoides[5].

Tabla 1. *Factores de riesgo de EICH en TAPH*

HLA no idéntico
Edad avanzada
Multiparidad del donante
Deterioro del estado basal
Infección por citomegalovirus
Donante femenino para receptor masculino
Donante no relacionado
Régimen de acondicionamiento
Fuente de progenitores hematopoyéticos
Profilaxis de EICH post-trasplante
Quimerismo completo

HLA: Antígenos Leucocitarios Humanos; EICH: Enfermedad injerto contra huésped; TAPH: Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos. Adaptado de Sung et al[1]

En este punto se plantean diferentes alternativas en segunda línea basadas en el uso de fármacos inmunosupresores, entre los que se encuentran los fármacos que bloquean la acción del TNF-α (anti-TNFα) como el etanercept[6]. De la bibliografía acerca del uso previo de etanercept en EICH se ha obtenido información discreta sobre seguridad y eficacia, mostrando tasas de respuesta de hasta un 46%[3,4,7] con escasos efectos adversos relacionados. Datos obtenidos de modelos animales[8] y de estudios en humanos[9-11] han demostrado una asociación entre niveles elevados de TNFα en el tubo digestivo y las manifestaciones gastrointestinales de la EICH. Es por ello que el uso fuera de indicación de etanercept en el tratamiento de la EICHa en segunda línea se considere una opción terapéutica, especialmente en los cuadros clínicos con sintomatología digestiva asociada.

Objetivos

Describir el uso y la efectividad de etanercept como terapia en la EICH refractaria a corticoides tras el TAPH.

Método

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo sobre el uso de etanercept en el tratamiento de la EICHa refractaria a corticoides en un hospital de tercer nivel. El estudio se desarrolló en 2014, tras la aprobación por el comité ético de investigación clínica del centro, y se incluyó los pacientes que iniciaron el uso etanercept en dicha indicación entre enero de 2012 y enero 2014.

De la base de datos informatizada del Servicio de Farmacia fueron seleccionados los pacientes con etanercept para el tratamiento de la EICHa que habían iniciado el tratamiento y se les solicitó consentimiento informado por escrito para la inclusión en el estudio.

Para la revisión de las historias clínicas se elaboró una hoja de recogida de datos que incluyó los siguientes ítems: sexo, edad, enfermedad de base, quimioterapia previa, régimen de acondicionamiento, histocompatibilidad con el donante, fuente de células madre, profilaxis y tratamiento inicial de la EICH, manifestación y gravedad de la EICH, corticoides concomitantes y porcentaje de reducción de dosis, efectos secundarios registrados y respuesta al tratamiento con etanercept.

Se definió como refractaria la EICH que presenta progresión o no mejoría tras al menos 6 días consecutivos de tratamiento con corticoides[4]. La clasificación de gravedad de la EICH se realizó según los criterios de Glucks-

berg modificados[12,13] que establecen para cada órgano afectado (piel, hígado, sistema gastrointestinal) cinco niveles de gravedad, desde cero o sin afectación hasta cuatro o afectación máxima.

La respuesta completa fue definida como la resolución total de todas las manifestaciones de la EICH en los órganos afectados en las 8 semanas de tratamiento con etanercept. Respuesta parcial se consideró una mejora superior al 50% en al menos un órgano implicado y sin deterioro de los demás y, por último, la progresión fue definida como el empeoramiento de los síntomas o la afectación de un nuevo órgano, así como la necesidad de un nuevo tratamiento concomitante al etanercept[4].

Resultados

Se encontró un total de cinco pacientes en los que se utilizó etanercept como segunda línea de tratamiento de la EICHa tras el fracaso de corticoides. Las características basales de los mismos se detallan en la tabla 2.

Paciente 1

Diagnosticado de linfoma no Hodgkin de alto grado tipo Burkitt se realizó un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TPHSP-alogénico) de su hermana con HLA compatible. Como régimen de acondicionamiento se utilizó ciclofosfamida 60 mg/kg durante dos días e irradiación corporal total (ICT) a 2,25 Gy dos veces al día durante tres días. Para la profilaxis de la EICH se empleó ciclosporina 3 mg/kg/día iv en dos dosis más metotrexato 15 mg/m^2 el día +1 y 10 mg/m^2 los días +3, +6 y +11. En el post-trasplante, el paciente debuta con una EICH hepática y manifestaciones pulmonares posiblemente relacionadas con la EICH aunque no se pudo descartar un síndrome de neumonía idiopática. Se inicia tratamiento con metilprednisolona 2 mg/kg en dos dosis y se continúa la ciclosporina en dosis descendente. Tras 20 días de tratamiento se objetiva la progresión del cuadro, por lo que se inicia terapia de segunda línea con etanercept 50 mg dos veces en semana durante 4 semanas, permitiendo disminuir un 30% la dosis inicial de corticoides. Por tanto, la respuesta a etanercept fue clasificada como respuesta parcial. Finalmente al paciente se le diagnostica de neumonía y a pesar del tratamiento instaurado entra en fallo multiorgánico siendo exitus.

Tabla 2. *Características de los pacientes*

Numero de pacientes	5
Edad media (años)	53 (37-67)
Diagnóstico	
Enfermedad de Hodgkin	1
Linfoma no Hodgkin	2
Leucemia mieloide crónica	1
Síndrome mielodisplásico	1
Tipo de donante	
HLA compatible	5
HLA no compatible	-
Fuente de progenitores hematopoyéticos	
Médula ósea	-
Sangre periférica	5
Régimen de acondicionamiento	
Intensidad reducida	3
Mieloablativo	2
Profilaxis de EICH	
Ciclosporina + Metotrexato	2
Ciclosporina + Micofenolato de mofetilo	3

HLA: Antígenos Leucocitarios Humanos; EICH: Enfermedad injerto contra huésped.

Paciente 2

Paciente diagnosticado de un linfoma de Hodgkin clásico estadio II. Tras cuatro líneas de tratamiento fallidas se decide realizar TPHSP-alogénico de su hermano HLA compatible, usando un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida basado en fludarabina 30 mg/m^2 cinco días seguido de melfalán 70 mg/m^2 dos días. Como profilaxis de la EICH recibió ciclosporina a 1mg/kg/d y 2 mg/kg/d a partir del día -1 en dos dosis junto con micofenolato de mofetilo 15-20 mg/kg cada doce horas ajustado según niveles plasmáticos. El paciente debuta con una EICHa digestiva grado III-IV, por lo que se inicia tratamiento con metilprednisolona a 2 mg/kg junto con beclometasona 5 mg/d y budesonida 3 mg/d orales, concomitantes con la ciclosporina en dosis descendente. Con este régimen se obtiene una remisión parcial tras 42 días de tratamiento, por lo que se decide iniciar tratamiento complementario con etanercept 25 mg 2 veces en semana e iniciar pauta descendente de corticoides, ciclosporina y micofenolato. Tras siete días el paciente queda con etanercept exclusivamente durante ocho semanas tras los que se objetivó la remisión de los episodios diarreicos y la resolución total del cuadro con el alta del paciente.

Paciente 3

Diagnosticado de leucemia mieloide aguda mielomonocítica que evoluciona a crónica. Se decide realizar un TPHSP-alogénico de una hermana con HLA compatible, con un acondicionamiento de intensidad reducida basado en fludarabina 30 mg/m^2 y citarabina 1000 mg/m^2 durante 5 días, junto con idarrubicina 12 mg/m^2 días 1, 3 y 5 y melfalán 70 mg/m^2 los días 9 y 10. Como profilaxis de la EICH se optó por usar ciclosporina 1 mg/kg/d y 2 mg/kg/d a partir del día -1 en dos dosis más micofenolato de mofetilo 15-20 mg/kg cada doce horas ajustado según niveles. El paciente debuta con una EICHa digestiva grado III-IV e inicia tratamiento con metilprednisolona 1-2 mg/kg, beclometasona 5 mg/día y budesonida 9 mg/d vía oral y ciclosporina 2 mg/kg. Ante la falta de

respuesta se decide iniciar tratamiento con etanercept 25 mg dos veces en semana, siendo suspendido a la tercera semana por mala respuesta. Finalmente el paciente es dado de alta del servicio con cuidados paliativos.

Paciente 4

Paciente diagnosticado de linfoma no Hodgkin folicular con afectación medular al que se realiza un TPHSP-alogénico de hermano histocompatible, con un acondicionamiento de intensidad reducida con fludarabina y melfalán en pauta idéntica al paciente 2. Como profilaxis para la EICH se inicia ciclosporina 1 mg/kg desde el día -8 hasta el día -3 y a continuación a 2 mg/kg además de micofenolato de mofetilo 1g/8h. A pesar de la profilaxis, el paciente debuta con una EICHa con afectación cutánea y digestiva, difícil de evaluar y sospecha también de afectación hepática. Se diagnosticó como EICHa tardía grado II-III y se instauró tratamiento con metilprednisolona a 2 mg/kg consiguiendo una estabilización clínica. Dada la ausencia de mejoría se inicia etanercept 25 mg dos veces en semana junto con budesonida 9 mg/día y beclometasona 5 mg/día vía oral. Tras cuatro semanas de tratamiento se consigue una respuesta parcial en la afectación digestiva, pero sin resolución total del cuadro diarreico. El paciente presenta un deterioro progresivo de la función hepática que evoluciona en dos semanas a un fallo multiorgánico resultante en éxitus.

Paciente 5

Paciente diagnosticado de síndrome mielodisplásico en recaída que se decide tratar con un TPHSP-alogénico de hermano HLA compatible, realizándose el acondicionamiento con busulfán i.v. 3.2 mg/kg durante cuatro días y ciclofosfamida a 60 mg/kg durante dos días. Como profilaxis para la EICH se usó ciclosporina 1,5 mg/kg/día y metotrexato a 15 mg/m^2 el día +1 y 10 mg/m^2 los días +3, +6 y +11, debutando posteriormente con una EICHa digestiva-hepática grado III. El tratamiento inicial consistió en metilprednisolona a 2mg/kg junto con beclometasona 5 mg/día y budesonida 9 mg/día orales. Ante la falta de respuesta a los 21 días, se decide iniciar etanercept 25 mg dos veces a la semana junto a tacrolimus 1mg/día y metilprednisolona 60 mg/día, a los que posteriormente se agregó budesonida 3mg/día oral. El tratamiento se mantuvo durante 8 semanas, en los que el paciente experimentó una mejoría parcial de los síntomas, aunque continuó con diarreas. Finalmente el paciente fallece sin poder descartar una EICH o una patología infecciosa.

Como resumen, cuatro de los pacientes presentaron una EICHa con manifestación digestiva (tres confirmados histológicamente), dos exclusivamente digestiva, uno digestiva-hepática y otra digestiva-cutánea. El quinto paciente presentó manifestaciones pulmonares y hepáticas. En cuatro de los pacientes se usó etanercept 25 mg dos veces en semana con duración de tratamiento variable obteniendo una respuesta nula en uno de ellos (3 semanas), parcial en dos (4 y 8 semanas) y total en otro (8 semanas). En sólo un caso se trató con etanercept 50 mg dos veces en semana durante 5 semanas alcanzando una respuesta parcial.

Discusión

En nuestro estudio, el 80% de los pacientes tratados con etanercept presentaron alguna respuesta clínica: 60% respuesta parcial y 20% respuesta completa. Estos resultados contrastan con los obtenidos por *Busca et al*[4], donde encontró alguna respuesta clínica en el 46% de los pacientes, incluyendo un 31% de respuestas completas. *Xhaard et al*[14] obtuvo una respuesta clínica para el etanercept de un 28%, sin especificar si la respuesta fue completa o parcial. En ambos estudios, como en nuestros pacientes, se combinó el uso de etanercept con otros inmunosupresores tales como: inhibidores de la calcineurina , corticoides, ciclosporina o micofenolato entre otros.

Busca et al[4] encontró que el 64% de sus pacientes con respuesta clínica a etanercept presentaban manifestación digestiva, al igual que el 75% de nuestros pacientes con mejoría. Este hecho inclina a pensar en una relación entre el éxito del tratamiento y la presentación digestiva de EICH, sin embargo el paciente con respuesta nula presentó un patrón clínico digestivo similar. Dicho fracaso, podría ser explicado por el inicio tardío del tratamiento con etanercept tras el diagnóstico (115 días), muy superior a la media de los pacientes con respuesta (27 días). Esta relación negativa entre el retraso en el inicio con etanercept y respuesta clínica ya fue apuntada por *Busca et al*[4]. En su estudio el 80% (4/5) de los pacientes que iniciaron el tratamiento con etanercept tras 30 o más días desde el diagnóstico presentaron progresión de la enfermedad.

La severidad de EICH como factor predictivo de respuesta fue señalada por *Busca et al*[4], ya que encontró que el 66% de los pacientes con grado II mostró una respuesta favorable, mientras que disminuyó hasta un 28% en los grados III-IV. Esta tendencia se reproduce en nuestra muestra donde se objetivó respuesta en un 100% del grado II-III (un paciente) y del 75% de los grados III-IV. Por el contrario, *MacMillan et al*[15] indica que el grado inicial de EICH (II vs. III/IV) no puede ser considerado un factor predictivo de respuesta completa cuando se utilizan corticoides en el tratamiento de la EICH. *Uberti et al*[16] fue reacio a establecer una relación entre grado de EICH y respuesta al tratamiento con etanercept y corticoides, por lo que la importancia clínica de esta correlación aún está por determinar.

Existen diferencias en la dosificación de etanercept con los trabajos previamente publicados[4,7] en los que se

usó etanercept 25 mg dos veces en semana durante 28 días seguido de 25 mg dosis única semanal 28 días más. En nuestro caso las dosis y duración del tratamiento mostraron gran variabilidad, complicando la comparación de resultados.

La efectividad del tratamiento con etanercept permite la disminución progresiva en la dosis de corticoides. En nuestros pacientes la disminución media de corticoides fue de un 46,8%, si bien hubo incremento temporal de dosis en un paciente, concordando con la reducción del 50% o mayor obtenida previamente por *Busca et al*[4] en todos los pacientes con respuesta.

El principal efecto adverso ya conocido del etanercept es el aumento en el riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas, dado su carácter inmunosupresor, reportado en estudios previos en este uso. En nuestra muestra no se registró ningún efecto adverso atribuido directamente a su uso, si bien la aparición de infecciones podría estar enmascarada por el uso de antibióticos y antifúngicos en profilaxis primaria, al uso concomitante de corticoides y otros inmunosupresores o ser parte del curso clínico natural de la EICH. Adicionalmente la ausencia de grupo control, en nuestro estudio y en similares, limita el establecimiento de una relación entre las complicaciones infecciosas y el uso de etanercept[1,4,16].

La principal limitación de nuestro estudio, al igual que otros publicados previamente, es el pequeño tamaño muestral y la presencia de pacientes con características muy heterogéneas. Por otro lado, el uso concomitante de etanercept con otros inmunosupresores hace difícil diferenciar si la respuesta clínica se debe solamente al uso de etanercept o a la combinación con inmunosupresores.

Otra limitación es la ausencia de un diagnóstico diferencial preciso sobre un paciente en el que, hasta su exitus, se dudó entre una EICH hepático-pulmonar o una neumonía idiopática de origen desconocido, probablemente atribuible a la quimioterapia previa.

Nuestro trabajo detalla la experiencia de uso de etanercept como segunda línea en el tratamiento de la EICH aguda refractaria a corticoides, obteniendo unos resultados coherentes con publicaciones previas. Si bien las limitaciones inherentes a un estudio descriptivo y retrospectivo restringen las conclusiones derivadas del mismo, este trabajo incrementa las escasas muestras publicadas. Estudios controlados deberán evaluar en el futuro la eficacia y la seguridad del uso de etanercept en pacientes con EICH refractaria a la terapia convencional con corticoides.

Bibliografía

1. Sung AD, Chao NJ. Concise review: acute graft-versus-host disease: immunobiology, prevention, and treatment. Stem Cells Transl Med. 2013;2(1):25-32.
2. Ball LM, Egeler RM, Party EPW. Acute GvHD: pathogenesis and classification. Bone Marrow Transplant. 2008;41 Suppl 2:S58-64.
3. Garnett C, Apperley JF, Pavlů J. Treatment and management of graft-versus-host disease: improving response and survival. Ther Adv Hematol. 2013;4(6):366-78.
4. Busca A, Locatelli F, Marmont F, Ceretto C, Falda M. Recombinant human soluble tumor necrosis factor receptor fusion protein as treatment for steroid refractory graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Am J Hematol. 2007;82(1):45-52.
5. Messina C, Faraci M, de Fazio V, Dini G, Calo MP, Calore E. Prevention and treatment of acute GvHD. Bone Marrow Transplant. 2008;41 Suppl 2:S65-70.
6. Wolff D, Schleuning M, von Harsdorf S, Bacher U, Gerbitz A, Stadler M, et al. Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GVHD: Second-Line Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2011;17(1):1-17.
7. Chiang KY, Abhyankar S, Bridges K, Godder K, Henslee-Downey JP. Recombinant human tumor necrosis factor receptor fusion protein as complementary treatment for chronic graft-versus-host disease. Transplantation. 2002;73(4):665-7.
8. Piguet PF, Grau GE, Allet B, Vassalli P. Tumor necrosis factor/cachectin is an effector of skin and gut lesions of the acute phase of graft-vs.-host disease. J Exp Med. 1987;166(5):1280-9.
9. Remberger M, Ringden O, Markling L. TNF alpha levels are increased during bone marrow transplantation conditioning in patients who develop acute GVHD. Bone Marrow Transplant. 1995;15(1):99-104.
10. Holler E, Kolb HJ, Möller A, Kempeni J, Liesenfeld S, Pechumer H, et al. Increased serum levels of tumor necrosis factor alpha precede major complications of bone marrow transplantation. Blood. 1990;75(4):1011-6.
11. Holler E, Kolb HJ, Hintermeier-Knabe R, Mittermüller J, Thierfelder S, Kaul M, et al. Role of tumor necrosis factor alpha in acute graft-versus-host disease and complications following allogeneic bone marrow transplantation. Transplant Proc. 1993;25(1 Pt 2):1234-6.
12. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. Transplantation. 1974;18(4):295-304.
13. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. Bone Marrow Transplant. 1995;15(6):825-8.
14. Xhaard A, Rocha V, Bueno B, de Latour RP, Lenglet J, Petropoulou A, et al. Steroid-refractory acute GVHD: lack of long-term improved survival using new generation anticytokine treatment. Biol Blood Marrow Transplant. 2012;18(3):406-13.
15. MacMillan ML, Weisdorf DJ, Wagner JE, DeFor TE, Burns LJ, Ramsay NK, et al. Response of 443 patients to steroids as primary therapy for acute graft-versus-host disease: comparison of grading systems. Biol Blood Marrow Transplant. 2002;8(7):387-94.
16. Uberti JP, Ayash L, Ratanatharathorn V, Silver S, Reynolds C, Becker M, et al. Pilot trial on the use of etanercept and methylprednisolone as primary treatment for acute graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2005;11(9):680-7.

Farm Hosp. 2015;**39(3)**:152-156

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

ORIGINALES

Diseño y validación de una encuesta de satisfacción con la atención farmacéutica recibida en las consultas de farmacia hospitalaria

Patricia Monje-Agudo[1], Yolanda Borrego-Izquierdo[1], Mª de las Aguas Robustillo-Cortés[1], Rocío Jiménez-Galán[1], Carmen V. Almeida-González[2] y Ramón A. Morillo-Verdugo[1]

[1]Departamento de Farmacia. Hospital de Valme. Sevilla. [2]Unidad de Estadística y Metodología de la Investigación. Hospital de Valme. Sevilla. Dpto. de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla. España.

Resumen

Objetivo: Diseñar y validar un cuestionario para valorar la satisfacción con la Atención Farmacéutica (AF) recibida en la farmacia hospitalaria.

Métodos: Estudio multicéntrico en cinco hospitales andaluces. En enero 2013 se realizó una búsqueda bibliográfica en PUBMED; términos MESH *pharmaceutical services*, *patients satisfaction* and *questionnaire*. Seguidamente se elaboró el cuestionario, según metodología Delphi, formado por 10 ítems, con variables demográficas, sociales, farmacológicas y clínicas; donde se preguntaba al paciente sobre la repercusión de la AF en su tratamiento y enfermedad y sobre la conformidad con el servicio prestado. El paciente podía responder desde uno=muy deficiente a cinco=excelente. Se realizó una fase piloto previa a la fase de validación de los cuestionarios. Análisis descriptivos y la medida del valor del alfa de Cronbach y el coeficiente de correlación intraclase (CCI) se llevaron a cabo en ambas fases. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 20.0.

Resultados: Se incluyeron 21 encuestas en la fase piloto y 154 en la fase de validación (índice de respuesta 100%). De esta última fase, el 62% (N=96) eran hombres. Más del 50% de los pacientes contestaron de forma "excelente" a todos los ítems de la encuesta en ambas fases. Los valores del alfa de Cronbach y CCI fueron 0.921 y 0.915 (IC95%: 0.847-0.961) y 0.916 y 0,910 (IC95%: 0.886-0.931) para fase piloto y validación, respectivamente.

Conclusión: Se ha diseñado y validado un instrumento de alta fiabilidad para medir la satisfacción de los pacientes con la AF recibida en las consultas de farmacia hospitalaria.

Design and validation of a satisfaction survey with pharmaceutical care received in hospital pharmacyconsultation

Abstract

Object: To design and to validate a questionnaire to assess satisfaction with pharmaceutical care (PC) received at the hospital pharmacy.

Methods: Multicentric study in five andalusian hospital in January 2013. A bibliography search was performed in PUBMED; MESH term; *pharmaceutical services*, *patients satisfaction* and *questionnaire*. Next, the questionnaire was produced by Delphi methodology with ten items and with the following variables; demographics, socials, pharrmacologicals and clinics which the patient was asked for the consequences of the PC in his treatment and illness and for the acceptance with the received service. The patient could answer between one= very insufficient and five= excellent. Before the validation phase questionnaire, a pilot phase was carried out. Descriptive analysis, Cronbach's alpha coefficient and intraclass correlation coefficient (ICC) were performed in both phases. Data analysis was conducted using the SPSS statistical software package release 20.0.

Results: In the pilot phase were included 21 questionnaires and 154 of them in validation phase (response index of 100%). In the last phase, 62% (N=96) of patients were men. More than 50% of patients answered "excelent" in all items of questionnaire in both phases. The Cronbach's alpha coefficient and ICC were 0.921 and 0.915 (95%IC: 0.847-0.961) and 0.916 and 0,910 (95%IC: 0.886-0.931) in pilot and validation phases, respectively.

Conclusions: A high reliability instrument was designed and validated to evaluate the patient satisfaction with PC received at hospital pharmacy.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: ralejandro.morillo.sspa@juntadeandalucia.es (Ramón A. Morillo-Verdugo).

Recibido el 14 de noviembre de 2014; aceptado el 9 de marzo de 2015.

DOI: 10.7399/fh.2015.39.3.8366

PALABRAS CLAVE
Atención farmacéutica; Cuestionario; Validación

Farm Hosp. 2015;**39(3)**:152-156

KEYWORDS
Pharmaceutical care; Questionnaire and validation

Farm Hosp. 2015;**39(3)**:152-156

Introducción

Los servicios de farmacia hospitalaria españoles han incrementado su actividad en los últimos años. Una de las áreas que más ha experimentado este crecimiento ha sido el área de Atención Farmacéutica (AF) al paciente externo[1].

El farmacéutico de hospital, responsable de estos pacientes, tiene una labor muy importante e influyente sobre ellos y sobre su terapia farmacológica. El resultado de la misma depende, entre otros factores, de la AF prestada al paciente y del seguimiento farmacoterapéutico (SFT) llevado a cabo por dicho profesional[2-4]. Dicho SFT consiste en detectar problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y en detectar, prevenir y resolver resultados negativos asociados a la necesidad, efectividad y seguridad de los medicamentos[4-6].

Una de las funciones del farmacéutico consiste en potenciar la participación del paciente en todo el proceso de SFT, creando una relación de confianza basada en la eficiencia a lo largo del tiempo y cimentada en la empatía hacia el paciente y en la obtención de resultados[7], ayudando al mismo a manifestar sus necesidades relacionadas con los medicamento[8], escuchando e interpretando correctamente las explicaciones del mismo.

Todo ello ayudaría a conseguir unos buenos resultados en salud tanto clínicos, epidemiológicos y económicos, como también y no menos importante, unos buenos resultados humanísticos, entendidos como la medida de la calidad de satisfacción del paciente con la AF recibida[1].

La satisfacción de los pacientes con el servicio sanitario prestado es un factor determinante de la viabilidad y sustentabilidad de los servicios de atención sanitaria[9-11], lo que haría que el paciente, que es el usuario de los medicamentos, sea el verdadero eje del Sistema Sanitario[7].

Tal y como señala Ventura et al.[1], hoy en día existen pocos instrumentos destinados a medir estos resultados humanísticos en esta población a los que se les hayan analizado sus propiedades psicométricas.

Por ello, el objetivo de este estudio es diseñar y validar un cuestionario de satisfacción para valorar la satisfacción de los pacientes con la Atención Farmacéutica (AF) recibida en los servicios de farmacia hospitalaria.

Métodos

Estudio multicéntrico realizado en 5 hospitales andaluces durante Enero-Septiembre 2013 en el que se incluyeron pacientes externos que eran atendidos en consultas de AF. Para la elaboración del cuestionario, en enero 2013, se realizó una búsqueda bibliográfica en PUBMED incluyendo los términos MESH "pharmaceutical services", "patients satisfaction" and "questionnaire". Se seleccionaron estudios en español o inglés y se excluyeron publicaciones no relacionadas con el estudio. De la búsqueda resultante, se tomó como punto de referencia el estudio de Armando et al en el que diseñaron y validaron un instrumento para medir la satisfacción del paciente con la AF recibida en farmacias comunitarias.

Seguidamente, se elaboró una propuesta de cuestionario. Se recogieron variables demográficas: edad y sexo y otras como; nivel de estudios: sin estudios, estudios básicos o universitarios, estado laboral y convivencia. También se incluyeron variables farmacológicas; nº de medicamentos utilizados y variables clínicas; donde se le pregunta al paciente sobre la repercusión de la AF en su tratamiento y enfermedad y sobre la conformidad con el servicio prestado.

Dicha propuesta estaba formada por un total de 10 preguntas. Las preguntas se presentaron como una declaración afirmativa, pudiéndose responder mediante una escala del 1=muy deficiente al 5=excelente donde el paciente indicaba la puntuación más acorde con la AF prestada. También se añadió un apartado de "comentarios" para que los pacientes expresaran aspectos no recogidos anteriormente.

El cuestionario fue revisado por un grupo de 10 expertos (metodología Delphi), compuesto por farmacéuticos hospitalarios que prestan AF en consultas de pacientes externos de 10 centros hospitalarios de diferente nivel asistencial. Esta revisión se realizó por correo electrónico. La inclusión, exclusión o modificación de algún ítem se acordó por mayoría entre los expertos.

Una vez finalizado el cuestionario, se realizó una fase piloto. Dicha fase fue llevada a cabo en dos de los hospitales participantes en el estudio a los que se enviaron 21 cuestionarios con el fin de que fueran contestados por sus pacientes en las consultas de AF al paciente externo y así evaluar la fiabilidad de los mismos y la correlación entre los ítems, previo al análisis de validación. Se llevó a cabo también un análisis descriptivo de las variables incluidas. La fiabilidad y la correlación entre ítems se analizó mediante el cálculo del índice alfa de Cronbach y el coeficiente de correlación intraclase (CCI). (valores superiores a 0,7-0,8 se consideran aceptables o suficientes)

Por último, se realizó la fase de validación de dichos cuestionarios en los 5 hospitales andaluces participantes en el estudio. El tipo de muestreo llevado a cabo fue no probabilístico (consecutivo). Se incluyeron a todos los pacientes, o a sus cuidadores, que acudían a estas con-

sultas de AF y que estaban bajo SFT. Dichas encuestas se entregaban a los pacientes una vez finalizada la consulta de AF. Se les indicaba que el cuestionario era anónimo y que una vez rellenado debían depositarlo en unas cajas localizadas en la puerta de la consulta para garantizar la total confidencialidad.

El tamaño muestral se calculó en función del objetivo principal de este estudio, la estimación del coeficiente α de Cronbach y el coeficiente de correlación intraclase (CCI) como medidas de consistencia interna y fiabilidad del instrumento de medición (encuesta). Para calcular el número mínimo necesario de individuos a entrevistar se asumen como valores esperados de ambos coeficientes los obtenidos en experiencias previas (0,90 ambos), un nivel de confianza del 95% y una precisión o amplitud del intervalo del 5%, resultando necesario realizar un mínimo de 142 encuestas (este tamaño cubre las 119 encuestas necesarias para la estimación del CCI). Estos cálculos se determinan a partir de las fórmulas de Bonett[12].

El número medio de encuestas recogidas por hospital fue de 30, con lo queda cubierto dicho tamaño.

Análisis estadístico: en primer lugar se realiza una depuración estadística de los datos con métodos numéricos y gráficos. Las variables cuantitativas se resumen con medias y desviaciones típicas o con medianas y percentiles 25 y 75 en caso de distribuciones asimétricas y las variables cualitativas con porcentajes. Para analizar las propiedades de la encuesta y las relaciones entre sus elementos se calcula el índice alfa de Cronbach, medida global de replicabilidad o consistencia interna de la misma. Para estudiar la fiabilidad intra e interobservador se calculan coeficientes de correlación intraclase, sus intervalos al 95% de confianza y se ensayan las hipótesis de que dichos coeficientes son nulos en la población. El análisis de los datos se realiza con el programa estadístico IBM SPSS 20.0 para Windows.

Resultados

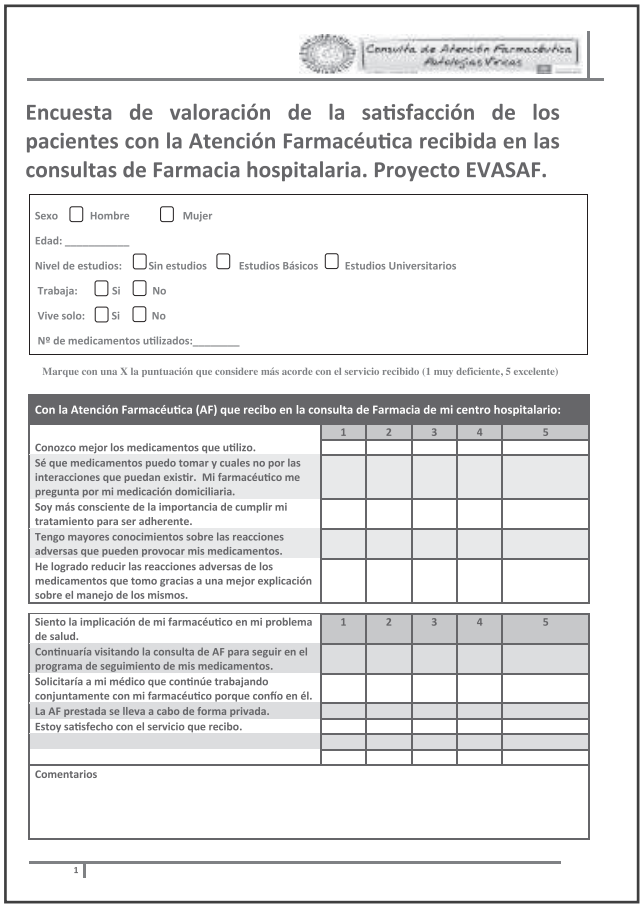
En la primera fase, elaboración del cuestionario y evaluación por parte del grupo de expertos, se enviaron un total de 18 encuestas siendo el índice de respuesta del 56% (N= 10). La edad media del grupo de expertos fue de 33 años y el 50% eran mujeres.

El cuestionario enviado estaba formado por 10 ítems que preguntaban, según la AF recibida, si el paciente conocía mejor sus medicamentos, si solucionaban de forma más eficaz su enfermedad, si se le informaba sobre la importancia de ser adherente y sobre el manejo de los efectos adversos de sus fármacos.

Las cinco últimas preguntas hacían referencia a la satisfacción del paciente con el farmacéutico que le atendía y la confianza que tenía en el servicio prestado.

En función de las opiniones recibidas por los expertos se sintetizaron algunos ítems y se añadió otro sobre las posibles interacciones con la medicación domiciliaria. No hubo propuestas de exclusión de ningún ítem. El cuestionario final siguió formado por 10 ítems más un apartado abierto de "comentarios". Figura 1.

Una vez diseñado el cuestionario, se pasó a la fase de pilotaje. Se entregaron un total de 21 encuestas, índice de respuesta del 100% (N= 21), donde el 33% (N=7) fueron mujeres. Edad media 45 años DE+13,2. El 26% (N=5), 69% (N=13) y 5% (N=1) indicaron no tener estudios, tener estudios básicos o universitarios, respectivamente. El 52% (N=11) de los pacientes trabajaban y el 15% (N=3) vivía solo. Gracias a la AF recibida, el 67% (N=14) de los pacientes tenían un excelente conocimiento de los medicamentos utilizados. El 76% (N=16) conocía mejor las interacciones con su medicación domiciliaria, el 67% (N=14) tenía más consciencia de la importancia de la adherencia, un 76% (N=16) manejaba mejor las reacciones adversas por adquirir más información logrando reducirlas en el 85% (N=17) de ellos. Acerca de la satisfacción con la AF prestada, el 76% (N=16) sentía gran implicación del farmacéutico en su enfermedad. El 67 % (N=14) continuaría visitando la consulta para recibir AF. El 95% (N=20) de los pacientes expresaban el deseo del trabajo multidisciplinar aconsejando su farmacéutico a su mé-



Consulta de Atención Farmacéutica
Patologías Víricas

Encuesta de valoración de la satisfacción de los pacientes con la Atención Farmacéutica recibida en las consultas de Farmacia hospitalaria. Proyecto EVASAF.

Sexo ☐ Hombre ☐ Mujer

Edad: _____

Nivel de estudios: ☐ Sin estudios ☐ Estudios Básicos ☐ Estudios Universitarios

Trabaja: ☐ Si ☐ No

Vive solo: ☐ Si ☐ No

Nº de medicamentos utilizados:_____

Marque con una X la puntuación que considere más acorde con el servicio recibido (1 muy deficiente, 5 excelente)

Con la Atención Farmacéutica (AF) que recibo en la consulta de Farmacia de mi centro hospitalario:	1	2	3	4	5
Conozco mejor los medicamentos que utilizo.					
Sé que medicamentos puedo tomar y cuales no por las interacciones que puedan existir. Mi farmacéutico me pregunta por mi medicación domiciliaria.					
Soy más consciente de la importancia de cumplir mi tratamiento para ser adherente.					
Tengo mayores conocimientos sobre las reacciones adversas que pueden provocar mis medicamentos.					
He logrado reducir las reacciones adversas de los medicamentos que tomo gracias a una mejor explicación sobre el manejo de los mismos.					

Siento la implicación de mi farmacéutico en mi problema de salud.	1	2	3	4	5
Continuaría visitando la consulta de AF para seguir en el programa de seguimiento de mis medicamentos.					
Solicitaría a mi médico que continúe trabajando conjuntamente con mi farmacéutico porque confío en él.					
La AF prestada se lleva a cabo de forma privada.					
Estoy satisfecho con el servicio que recibo.					

Comentarios

1

Figura 1. *Encuesta de valoración de la satisfacción de los pacientes con la Atención Farmacéutica recibida en las consultas de Farmacia hospitalaria. Proyecto EVASAF.*

dico. Un 90% (N=19) y un 81% (N=17) valoraba como excelente tanto la forma de recibir AF, privada, como la calidad de la misma, respectivamente. En cuanto al análisis de fiabilidad, los valores del alfa de Cronbach y CCI fueron 0.921 y 0.915 (IC 95%: 0.847-0.961), respectivamente, lo que representa una elevada correlación entre los ítems y escasa variabilidad debida a los pacientes.

En la última fase, fase de validación, las encuestas se repartieron entre los 5 hospitales participantes (N=154). De éstos, el 62% (N=96) eran hombres. El nivel de estudios observados; sin estudios, básicos y universitarios, fue de 13% (N=19), 60% (N=89) y 27% (N=41), respectivamente. El 51% (N=78) de los pacientes indicaron que trabajaban y el 23% (N=34) señaló que vivía solo. Los resultados de los distintos ítems recogidos en la encuesta sobre la atención farmacéutica recibida se observan en la figura 2.

En cuanto a las medidas de consistencia interna y fiabilidad, éstas fueron medidas para la muestra total, analizadas respecto al sexo, al nivel de estudios y al centro participante. Tabla 1.

Tabla 1. *Medidas de consistencia interna y fiabilidad de toda la población*

	Consistencia Interna	Fiabilidad
Estudios	α Cronbach	Coeficiente de Correlación Intraclase (IC 95%)
Población	0.916	0.910 (0.886-0.931)
Sexo		
Mujeres	0.911	0.902 (0.858-0.937)
Hombres	0.919	0.915 (0.884-0.940)
Centro		
1	0.786	0.772 (0.625-0.878)
2	0.887	0.865 (0.779-0.928)
3	0.954	0.952 (0.916-0.976)
4	0.910	0.887 (0.816-0.939)
5	0.867	0.854 (0.746-0.929)
Nivel de estudios		
Sin estudios	0.936	0.931 (0.869-0.971)
Básicos	0.797	0.788 (0.708-0.853)
Universitarios	0.950	0.945 (0.914-0.967)

Discusión

El cuestionario diseñado y validado presenta una excelente fiabilidad y consistencia interna para medir la satisfacción del paciente con la AF recibida en las consultas de AF al paciente externo.

Tanto el índice alfa de Cronbach analizado como el coeficiente de correlación intraclase para la muestra total, muestran unos valores muy próximos a la unidad, lo que nos indica una excelente fiabilidad del instrumento de medida y elevada concordancia entre los sujetos. Dichos resultados también se obtuvieron en la fase de pilotaje del instrumento.

Estos resultados son comparables con los publicados en otros estudios que desarrollan instrumentos de medida de la satisfacción del paciente con los servicios farmacéuticos, incluyendo en alguno de ellos más ítems sobre cuestiones de espacio físico, localización, organización y

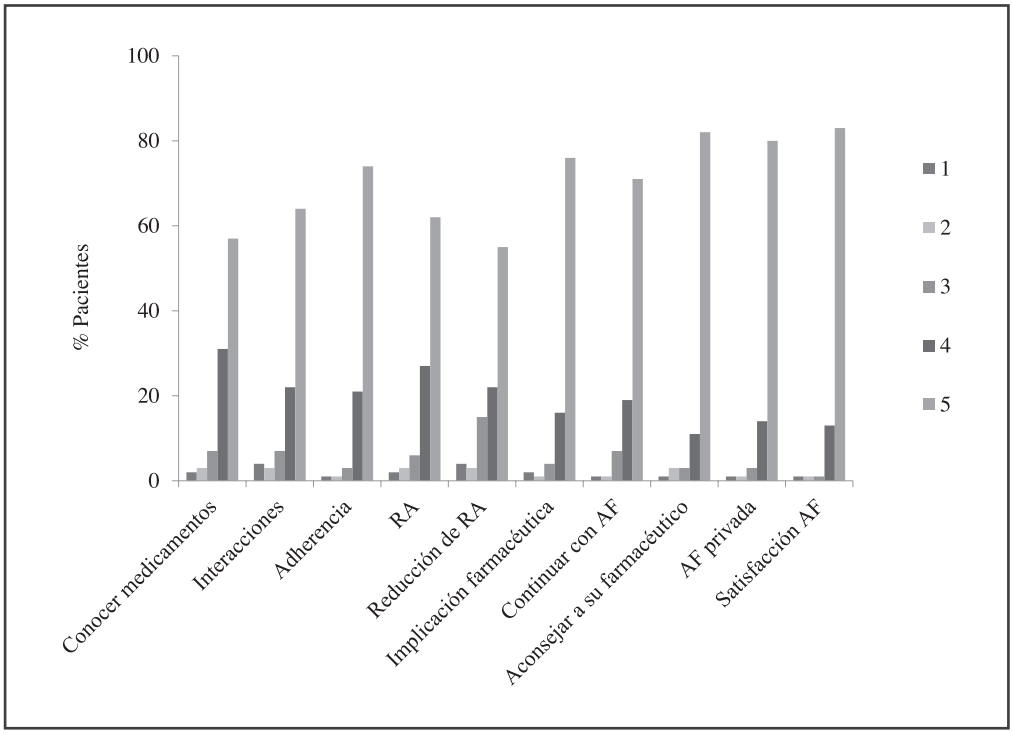


Figura 2. *Resultado de los ítems de la encuesta de satisfacción. RA; Reacción adversa. AF; Atención farmacéutica. 1; muy deficiente, 2; deficiente, 3; regular, 4; buena, 5; excelente.*

dispensación[1]. Otros a su vez, desarrollados en farmacias comunitarias[2] y presentando ítems tanto de tipo organizativo/marketing como de oferta de servicios[14]. Otros autores, sin embargo, muestran la relación de la satisfacción del paciente con los resultados clínicos del mismo[15].

En cuanto al análisis de dichos índices en los cinco centros hospitalarios participantes, se observaron unos valores aceptables o superiores para ambos índices. Las diferencias que se observan entre los centros hospitalarios son mínimas y demuestran que la AF que se presta puede depender del lugar donde se realiza, del espacio físico, del proceso de dispensación y del farmacéutico encargado de impartirla, entre otros factores, tal y como ocurre en el estudio de González Valdivieso J et al[13].

Tanto el alfa de Cronbach como el CCI analizados para el nivel de estudio, muestran valores aceptables o superiores. Se observa como los pacientes sin estudios y con estudios universitarios obtienen índices muy próximos a la unidad (el máximo posible) mientras que aquellos con estudios básicos obtienen unos valores aceptables. Dichas diferencias pueden ser debidas a las características de la población y a la heterogeneidad de dicho grupo, por ser éste el más numeroso.

Una de las limitaciones a considerar en el estudio es que dicho instrumento solo responde a cuestiones sobre la satisfacción del paciente con la AF prestada sin tener en cuenta cuestiones de tipo organizativo, ambiental o de infraestructuras. Dichos aspectos no se han considerado por no ser el objetivo del estudio.

Por otro lado, el no establecer la relación entre satisfacción con la AF percibida con los resultados clínicos, podría ser otra limitación, no pudiendo establecerse dicho análisis debido a que la encuesta diseñada fue anónima y voluntaria.

Finalmente, las futuras investigaciones deberán centrarse en la validación externa de dicho instrumento así como en la posibilidad de valorar la fiabilidad test-retest (si el cuestionario mantiene su resultado similar cuando se aplica en diferentes momentos) o la sensibilidad al cambio del mismo.

En resumen, se ha diseñado y validado un cuestionario de satisfacción de la atención farmacéutica, con una fiabilidad y consistencia interna aceptable, para la medida de la satisfacción de los pacientes con la AF que reciben en las consultas de farmacia hospitalaria.

Reconocimiento

Previamente a este artículo se presentó una comunicación en el 58º Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Dicha comunicación fue presentada en la sesión de mejores comunicaciones orales obteniendo el segundo premio a mejor comunicación. (Nº Comunicación: 628, Localizador: uyf3595389).

Conflicto de intereses

Todos los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

1. Ventura Cerdá JM, Sanfélix Gimeno G, Monte Boquet E, Fernández villalba EM, Alós Almiñana M. Satisfacción percibida por pacientes infectados por el VIH con la unidad de atención farmacéutica a pacientes externos (UFPE). Farm Hosp. 2005; 29: 134-39.
2. Armando PD, Martínez Pérez SR, Molina Guerra AC, Martí Pallarés M, Solá Uthurry NH, Faus Dáder MJ. Desarrollo y validación de un cuestionario de satisfacción de pacientes con el seguimiento farmacoterapéutico en farmacias comunitarias. Rev Calid Asist. 2012; 27: 311-18.
3. Ministerio de Sanidad y Consumo Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Consenso de Atención Farmacéutica. Madrid: Ed Ministerio de Sanidad y Consumo. Secretaría General Técnica. Centro de Publicaciones; 2001.
4. Documento de Consenso Foro de Atención Farmacéutica. Farmacia Comunitaria. Guía Práctica para los Servicios de Atención Farmacéutica en la Farmacia Comunitaria. 1a ed. Madrid: Ed. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2010.
5. Documento de Consenso Foro de Atención Farmacéutica. 1ª ed. Madrid: Ed. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2008.
6. Baena MI, Martínez-Olmos J, Faus MJ, Fajardo P, Martínez-Martínez F. El seguimiento farmacoterapéutico: un componente de la calidad en la atención al paciente. Ars Pharm. 2005; 46: 213-32.
7. Rodriguez Chamorro MA, Rodriguez Chamorro A, García Jiménez E. Conocimiento y satisfacción por el seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes incluidos en el programa Dáder en dos farmacias rurales. Seguim Farmacoter. 2004; 2: 286-90.
8. Cipolie RJ, Strand LM, Morley PC. El ejercicio de la Atención Farmacéutica. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2000.
9. Johnson JA, Coons SJ, Hays RD, Sabers D, Jones P, Langley PC. A comparison of satisfaction with mail versus traditional pharmacy services. J Manag Care Pharm. 1997; 3: 327-37.
10. Urden L. Patient satisfaction measurement: current issues and implications. Outcomes Management. 2002; 6: 125-31.
11. Sitzia J, Wood N. Patient Satisfaction: A Review of Issues and Concepts. Soc Sci Med. 1997; 45: 1829-43.
12. Psychometrika 2000; 65: 23-28 y Statist Med 2002; 21: 1331-35.
13. González Valdivieso J, González Navarro M, Machí Ribes JJ, Sánchez Ulayar A, Ramió Montero E et al. Estudio multicéntrico de satisfacción de los pacientes en dispensación ambulatoria. Aten Farm. 2012; 14: 152-9.
14. Youstra KJ, BirdwellSW, Schneider PJ, Pfeifer RW. Patients' perceptions of pharmaceutical services offered by an ambulatory clinic pharmacy. Hosp Pharm. 1993; 28: 1207-11.
15. Woodcock A, Bradley C. Validation of the HIV treatment satisfaction questionnaire (HIVTSQ). Qual Life Res. 2001; 10: 517-31.

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

ORIGINALES

Experiencia del uso fuera de indicación de Eltrombopag en el tratamiento de la trombocitopenia asociada a tumores sólidos

María Henar García Lagunar[1], Pablo Cerezuela Fuentes[2], Mónica Martínez Penella[1], Dolores Paula Gutiérrez-Meca Maestre[3], María García Coronel[1] y María José Martínez Ortiz[2]

[1]Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena. [2]Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena. [3]Servicio de Hematología. Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena. España.

Resumen

Objetivo: Describir los resultados del uso fuera de indicación de eltrombopag en pacientes con trombocitopenia limitante de tratamiento quimioterápico y tumores sólidos.

Método: Estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes con tumores sólidos tratados con eltrombopag por trombocitopenia durante el tratamiento con quimioterapia entre enero de 2012 y diciembre de 2014.

Resultados: Seis pacientes, con tumores sólidos y trombocitopenia limitante de tratamiento, recibieron eltrombopag durante el periodo de estudio con una disminución en el retraso de ciclos de quimioterapia (4,83 ± 4,79 ciclos retrasados antes del inicio de eltrombopag vs 2,50 ± 4,32 ciclos durante el tratamiento con eltrombopag, p=0,492) y un aumento en el porcentaje de dosis real administrada (89,29 ± 13,36% vs 91,43 ± 10,69%, p=0,682). Así mismo, se produjo un aumento en el nadir de plaquetas (55,29 ± 16,45x10^9/L vs 76,14 ± 36,38x10^9/L, p=0,248) sin requerir en ningún paciente soporte transfusional con plaquetas durante el tratamiento con eltrombopag.

Conclusiones: eltrombopag ha resultado ser una alternativa de tratamiento para pacientes con trombocitopenia limitante de tratamiento con quimioterapia, siendo necesarios ensayos clínicos con mayor número de pacientes que confirmen estos resultados.

PALABRAS CLAVE
Eltrombopag; Trombocitopenia; Quimioterapia; Tumores sólidos

Farm Hosp. 2015;**39(3)**:157-160

Experience of off-label use of Eltrombopag in the treatment of thrombocytopenia associated with solid tumors

Abstract

Purpose: To describe the results of the off-label use of eltrombopag in patients with solid tumors and thrombocytopenia that limits chemotherapy.

Methods: Retrospective observational study including all patients with solid tumors who were treated with eltrombopag for thrombocytopenia during the chemotherapy treatment between January 2012 and December 2014.

Results: Six patients, with solid tumors and thrombocytopenia that limits chemotherapy treatment, received eltrombopag during the study and it was observed a decrease in the delay of chemotherapy cycles (4.83 ± 4.79 delayed cycles before starting eltrombopag vs 2.50 ± 4.32 delayed cycles during the treatment with eltrombopag, p=0.492) and an increase in the percentage of administrated dosage (89.29 ± 13.36% vs 91.43 ± 10.69%, p=0.682). Also, there was an increase in platelet nadir (55.29 ± 16.45x10^9/L vs 76.14 ± 36.38x10^9/L, p=0.248) without platelet transfusion support in any patient during treatment with eltrombopag.

Conclusions: eltrombopag has resulted to be an alternative in the treatment of patients with thrombocytopenia that limits chemotherapy, clinical trials with more number or patients are needed to confirm these results.

KEYWORDS
Eltrombopag; Thrombocytopenia; Chemotherapy; Solid tumors

Farm Hosp. 2015;**39(3)**:157-160

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: henargl@gmail.com (María Henar García Lagunar).

Recibido el 21 de diciembre de 2014; aceptado el 30 de marzo de 2015.

DOI: 10.7399/fh.2015.39.3.8580

Introducción

La trombocitopenia es una disminución en el recuento de las plaquetas como resultado de una destrucción acelerada o un déficit en su producción. Se observa en diversas enfermedades como trombocitopenia inmune, infección por el virus de la hepatitis C, anemia aplásica, mielodisplasia, septicemia y coagulación intravascular diseminada[1]. La trombocitopenia inducida por quimioterapia es también un evento frecuente que ocurre entre el 20% y el 65% de los pacientes con tumores sólidos[2], siendo un factor que limita tanto la intensidad como la densidad de dosis del tratamiento[3].

La trombocitopenia en pacientes con cáncer es multifactorial, pudiendo deberse a la infiltración medular por la enfermedad, a las infecciones relacionadas con ésta o a la muerte de células progenitoras de megacariocitos secundaria a la quimioterapia[4]. Suele aparecer entre la primera y la tercera semana tras el tratamiento manteniéndose durante varios días o semanas antes de que se alcance un nivel mínimo de plaquetas que permita la administración del siguiente ciclo de quimioterapia. Entre las actuaciones más habituales para el manejo de la trombocitopenia se incluyen el retraso del siguiente ciclo y la reducción de las dosis o del número de ciclos de quimioterapia, para permitir la recuperación hematopoyética de la médula ósea, lo que puede comprometer el resultado del tratamiento[1;5]. En el caso de trombocitopenias severas, la medida más habitual es la transfusión de plaquetas ya que se ha relacionado la trombocitopenia inducida por quimioterapia con un aumento del riesgo de complicaciones hemorrágicas[1;6]. La recomendación más generalizada es la transfusión profiláctica por debajo de un umbral de $20x10^9$/L plaquetas[7;8]. Sin embargo, la vida media de las plaquetas oscila entre 7 y 10 días[9], por lo que el beneficio de la transfusión es limitado y temporal, siendo necesarias nuevas terapias para tratar la causa subyacente de la trombocitopenia en estos pacientes[6], lo que permitiría mantener la intensidad y la densidad de dosis de quimioterapia, sin poner en riesgo su eficacia.

Eltrombopag es un agonista no peptídico del receptor de la trombopoyetina (TPOr) de administración oral, que interactúa con el dominio transmembrana del TPOr humano induciendo la proliferación y diferenciación de los megacariocitos desde la médula ósea, aumentando así el recuento plaquetario. Eltrombopag se puede considerar como el primer factor de crecimiento plaquetario por vía oral[4;10].

Actualmente, eltrombopag tiene su indicación aprobada en la trombocitopenia inmune primaria refractaria a otros tratamientos en pacientes esplenectomizados, como segunda línea en pacientes no esplenectomizados en los que la cirugía esté contraindicada y en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C cuando la trombocitopenia es el principal factor que limita el tratamiento basado en interferón.

Debido a la falta de un tratamiento específico para los pacientes con trombocitopenia inducida por quimioterapia, se han publicado estudios recientes en los que se ha utilizado eltrombopag fuera de indicación[11;12].

El objetivo de nuestro estudio es describir la experiencia del uso fuera de indicación de eltrombopag en la corrección de trombocitopenia limitante de tratamiento quimioterápico en pacientes con tumores sólidos y su efecto sobre la cumplimentación de la administración del tratamiento antineoplásico, así como la necesidad de soporte transfusional con plaquetas y la aparición de efectos adversos relacionados con el tratamiento.

Método

Realizamos un estudio observacional retrospectivo, en el que se incluyeron todos los pacientes con cáncer tratados con eltrombopag por trombocitopenia, definida como cifras inferiores a $100x10^9$/L plaquetas, durante el tratamiento con quimioterapia en un hospital de tercer nivel, en el periodo comprendido desde enero de 2012 hasta diciembre de 2014.

Los pacientes se seleccionaron a través de los registros de dispensación de eltrombopag en la Consulta de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos (Savac®) y posteriormente se consultaron las historias clínicas de los pacientes (Selene®), el programa de preparación de medicamentos citostáticos (Oncofarm®) y la aplicación informática del Servicio de Análisis Clínicos (ServoLab®).

Se registraron las siguientes variables: edad, sexo, tipo de tumor, capacidad funcional según la clasificación ECOG, presencia o no de metástasis, estadio de la enfermedad, esquema y línea de tratamiento de quimioterapia, número de ciclos de quimioterapia previos al uso de eltrombopag, dosis, duración y motivo de suspensión del tratamiento con eltrombopag, los días desde el inicio de eltrombopag hasta alcanzar cifras superiores a $100x10^9$/L plaquetas. Se comparó, para cada paciente, el número de ciclos de quimioterapia retrasados desde el inicio del tratamiento antineoplásico hasta el inicio del tratamiento con eltrombopag con el número de ciclos retrasados desde el inicio de eltrombopag hasta su finalización; del mismo modo, se comparó el porcentaje de dosis real administrada de quimioterapia y el nadir de plaquetas antes y durante el tratamiento con eltrombopag.

Siguiendo el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, que regula el uso de medicamentos en condiciones distintas de las incluidas en la ficha técnica autorizada, se informó a todos los pacientes de la naturaleza del tratamiento, su importancia, implicaciones y riesgos y se obtuvo su consentimiento, así como la autorización de la dirección médica del hospital. Así mismo, el estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica

del hospital siguiendo las directrices de la declaración de Helsinki.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS v20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EEUU). Las variables continuas se presentaron como media ± desviación estándar. Se utilizó la prueba t de Student para muestras apareadas para comparar el número de retrasos del tratamiento con quimioterapia, la dosis administrada de la misma y el nadir de plaquetas antes y después de iniciar el tratamiento con eltrombopag. Se ha considerado un valor de $p<0,05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

Durante el periodo de estudio, un total de 6 pacientes con tumores sólidos, 5 mujeres y 1 varón, con una edad media de 57,83 ± 11,97 años, que presentaban trombocitopenia que limitaba el tratamiento con quimioterapia fueron tratados con eltrombopag. Las características de los pacientes se recogen en la Tabla 1.

Los pacientes habían recibido una media de 2,3 ± 2,1 ciclos de quimioterapia previos al inicio del tratamiento con eltrombopag; la dosis media que recibieron de eltrombopag fue 51,69 ± 14,60 mg diarios y la mediana de duración del tratamiento fueron 116 días (rango intercuartílico: 52,5-231,5).

La media de ciclos de quimioterapia que se retrasaron desde el inicio del tratamiento antineoplásico hasta el inicio del tratamiento con eltrombopag fue de 4,83 ± 4,79 ciclos. Tras el inicio de eltrombopag la media de ciclos retrasados fue de 2,50 ± 4,32 ciclos (p=0,492).

El porcentaje de dosis real administrada sobre la dosis prescrita previo al inicio de eltrombopag fue de 89,29 ± 13,36% y durante el tratamiento con eltrombopag fue de 91,43 ± 10,69% (p=0,682). Todas las reducciones de dosis antes del inicio del tratamiento con eltrombopag fueron causadas por trombocitopenia. Durante el tratamiento con eltrombopag, las reducciones de dosis se debieron a toxicidad no hematológica (principalmente eritrodisestesia palmo-plantar), salvo en un caso que se debió a trombocitopenia en una paciente que llevaba menos de una semana de tratamiento con eltrombopag.

El nadir de plaquetas antes del inicio del tratamiento con eltrombopag fue de 55,29 ± 16,45x10^9/L y durante su tratamiento fue de 76,14 ± 36,38x10^9/L (p=0,248). El tiempo medio en alcanzar una cifra superior a 100x10^9/L plaquetas desde el inicio de eltrombopag fue 17,57 ± 11,56 días.

Los motivos de suspensión de eltrombopag fueron la progresión de la enfermedad en 3 pacientes, la finalización del esquema de quimioterapia en 2 pacientes y la estabilidad de la enfermedad en 1 paciente en el que se decide suspender el tratamiento con quimioterapia.

En ningún paciente se ha requerido transfusión de plaquetas durante el tratamiento con eltrombopag ya que no se alcanzaron cifras inferiores a 20x10^9/L plaquetas. En dos pacientes, se requirió soporte transfusional plaquetario antes del inicio del tratamiento con eltrombopag.

Tabla 1. *Características de los pacientes*

Sexo (edad)	Tipo de tumor	Metástasis	ECOG	Estadio de la enfermedad	Motivo trombocitopenia	Línea tratamiento*	Esquema de tratamiento de quimioterapia
Mujer (42)	Mama	Sí	1	IV	Quimioterapia	3	Capecitabina
						4	Vinorelbina
Mujer (51)	Páncreas	Sí	1	IV	SMD	1	Gemcitabina + erlotinib
						2	XELOX
						3	Gemcitabina + capecitabina
Mujer (78)	Páncreas	No (LA)	2	III	SMD	1	Gemcitabina + RT
Mujer (60)	Pulmón	Sí	1	IV	Quimioterapia	1	Gemcitabina + carboplatino
Varón (56)	Recto	Sí	1	IV	Quimioterapia	2	FOLFIRI
						3	Bevacizumab + capecitabina
Mujer (69)	Colon	No	0	IIIc	Quimioterapia	1	XELOX

ECOG = capacidad funcional según la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group*, FOLFIRI = combinación de 5-fluorouracilo e irinotecan, LA = localmente avanzado, RT = radioterapia, SMD = Síndrome Mielodisplásico, XELOX = combinación de capecitabina y oxaliplatino. * Línea de tratamiento, excluyendo hormonoterapia, durante el tratamiento con eltrombopag.

Respecto a la tolerancia, no se han registrado efectos adversos graves que hayan comprometido el tratamiento en ningún paciente.

Discusión

En este estudio, el tratamiento con eltrombopag ha logrado, en todos los pacientes, alcanzar cifras de plaquetas que permitieron la administración de quimioterapia con mayor porcentaje de dosis real administrada y un menor número de retrasos en su administración, sin requerir en ningún caso transfusiones de plaquetas. La limitación principal de nuestro estudio, que es el escaso número de pacientes, no ha permitido establecer diferencias estadísticamente significativas. Por otra parte, al tratarse de un análisis retrospectivo, no se han podido atribuir los efectos adversos al tratamiento con eltrombopag, ya que la mayor parte de las reacciones adversas más frecuentes de éste pueden deberse de igual modo al tratamiento quimioterápico.

En nuestra serie, al igual que en el estudio fase I realizado por Chawla et al.[5] se logró un aumento del recuento plaquetario en todos los pacientes. Este estudio se realizó en pacientes con sarcoma en tratamiento con doxorrubicina e ifosfamida con trombocitopenia y se comparó el recuento plaquetario el día 1 del ciclo 1 (sin eltrombopag) frente al día 1 del ciclo 2 (con eltrombopag). En el estudio fase II realizado por Kellum et al.[11;13] se comparó eltrombopag frente a placebo en pacientes con tumores sólidos en tratamiento con carboplatino y paclitaxel y del mismo modo se observó un aumento en el recuento de plaquetas con eltrombopag.

Por otra parte, en el estudio fase I realizado por Winer et al.[12] se comparó el uso de eltrombopag con placebo en pacientes con tumores sólidos en tratamiento con esquemas basados en gemcitabina. Se observó que en el grupo de eltrombopag, comparado con el de placebo, el nadir de plaquetas fue superior y se produjeron menos reducciones de dosis y retrasos en la administración de quimioterapia. Estos resultados están en línea con los de nuestro estudio, que muestra cifras de nadir de plaquetas superiores y menos retrasos o reducciones de dosis tras el inicio del tratamiento con eltrombopag.

Como conclusión, eltrombopag puede ser una buena alternativa en el manejo de la trombocitopenia inducida por quimioterapia con el fin de disminuir e incluso eliminar la necesidad de transfusiones de plaquetas en pacientes con trombocitopenia severa, así como evitar el retraso o reducción de dosis de quimioterapia, que pudiera comprometer el resultado del tratamiento antineoplásico. Para ello, es necesario realizar ensayos clínicos randomizados que confirmen estos resultados preliminares.

Bibliografía

1. Elting LS, Rubenstein EB, Martin CG, Kurtin D, Rodriguez S, Laiho E, et al. Incidence, cost, and outcomes of bleeding and chemotherapy dose modification among solid tumor patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia. *J Clin Oncol* 2001 Feb 15;19[4]:1137-46.
2. Wu Y, Aravind S, Ranganathan G, Martin A, Nalysnyk L. Anemia and thrombocytopenia in patients undergoing chemotherapy for solid tumors: a descriptive study of a large outpatient oncology practice database, 2000-2007. *Clin Ther* 2009;31 Pt 2:2416-32.
3. Kaushansky K. The thrombocytopenia of cancer. Prospects for effective cytokine therapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996 Apr;10[2]:431-55.
4. Levy B, Arnason JE, Bussel JB. The use of second-generation thrombopoietic agents for chemotherapy-induced thrombocytopenia. *Curr Opin Oncol* 2008 Nov;20[6]:690-6.
5. Chawla SP, Staddon A, Hendifar A, Messam CA, Patwardhan R, Kamel YM. Results of a phase I dose escalation study of eltrombopag in patients with advanced soft tissue sarcoma receiving doxorubicin and ifosfamide. *BMC Cancer* 2013;13:121.
6. Vadhan-Raj S. Management of chemotherapy-induced thrombocytopenia: current status of thrombopoietic agents. *Semin Hematol* 2009 Jan;46(1 Suppl 2):S26-S32.
7. Pisciotto PT, Benson K, Hume H, Glassman AB, Oberman H, Popovsky M, et al. Prophylactic versus therapeutic platelet transfusion practices in hematology and/or oncology patients. Transfusion 1995 Jun;35[6]:498-502.
8. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, Bernstein S, Elting LS, Goldsmith M, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001 Mar 1;19[5]:1519-38.
9. López-Farré A, Macaya C. Plaqueta: fisiología de la activación y la inhibición. *Rev Esp Cardiol* 2013 Feb 10;13:2-7.
10. Jenkins JM, Williams D, Deng Y, Uhl J, Kitchen V, Collins D, et al. Phase 1 clinical study of eltrombopag, an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist. *Blood* 2007 Jun 1;109[11]:4739-41.
11. Hayes S, Mudd PN, Jr., Ouellet D, Johnson BM, Williams D, Gibiansky E. Population PK/PD modeling of eltrombopag in subjects with advanced solid tumors with chemotherapy-induced thrombocytopenia. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013 Jun;71[(6)]:1507-20.
12. Winer ES, Safran H, Karaszewska B, Richards DA, Hartner L, Forget F, et al. Eltrombopag with gemcitabine-based chemotherapy in patients with advanced solid tumors: a randomized phase I study. *Cancer Med* 2015 Jan;4[1]:16-26.
13. Kellum A, Jagiello-Gruszfeld A, Bondarenko IN, Patwardhan R, Messam C, Mostafa KY. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study to assess the efficacy and safety of eltrombopag in patients receiving carboplatin/paclitaxel for advanced solid tumors. *Curr Med Res Opin* 2010 Oct;26[10]:2339-46.

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

ORIGINALES

Análisis coste-efectividad de Belimumab en pacientes con lupus eritematoso sistémico en España

Silvia Díaz-Cerezo[1], Ángel María García-Aparicio[2], Javier Parrondo[1] y Laura Amanda Vallejo-Aparicio[1]

[1]Departamento de Evaluación de Medicamentos, GSK España, Tres Cantos. [2]Hospital Virgen de la Salud, Toledo. España.

Resumen

Objetivo: Estimar el coste-efectividad (CE) de belimumab en aquellos pacientes con biomarcadores positivos y enfermedad activa a pesar del tratamiento estándar (TE) desde la perspectiva social española.

Métodos: A partir de un modelo de microsimulación, que permite simular la evolución natural de la enfermedad, se estimó el CE de belimumab + TE vs. TE. Se consideró una duración del tratamiento de dos años y un horizonte temporal de toda la vida. La extrapolación de eficacia a largo plazo se basó en los ensayos clínicos de belimumab y en la cohorte de pacientes John Hopkins de Estados Unidos; los datos de utilidades se obtuvieron de la literatura. Se calcularon costes directos e indirectos en base a datos españoles publicados (€, 2014), aplicando una tasa de descuento (TD) del 3% tanto a costes como a efectos. Los resultados se expresaron como ratio coste-efectividad incremental (ICER) en términos de años de vida ganados (AVG) y años de vida ajustados por calidad (AVAC). Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos (TD al 0% y 5%, duración de tratamiento 5 años y exclusión de costes indirectos) así como probabilísticos (PSA).

Resultados: El ICER de belimumab + TE vs. TE fue de 16.647€/AVG y 23.158€/AVAC respectivamente. La variación de la TD supuso la mayor variación de los resultados respecto al escenario base. En el 68% de los escenarios simulados en el PSA, belimumab fue una alternativa coste-efectiva considerando como umbral 30.000€/AVAC.

Conclusiones: Belimumab puede considerarse una alternativa coste-efectiva desde la perspectiva social española.

PALABRAS CLAVE
Coste-efectividad; Modelo económico; Belimumab; Lupus eritematoso sistémico

Farm Hosp. 2015;**39(3)**:161-170

Cost-effectiveness analysis of Belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in Spain

Abstract

Objective: To estimate the cost-effectiveness of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) presenting positive biomarkers and active disease despite standard treatment (ST), from the Spanish social perspective.

Methods: A microsimulation model was used to estimate the cost-effectiveness of belimumab plus ST versus ST alone. A treatment duration of two years with a life-time horizon were considered. Efficacy data were obtained from belimumab clinical trials and the evolution of the disease was simulated from John Hopkins´ patient cohort data in the United States. Utility data were obtained from literature review. Direct and indirect costs were calculated based on Spanish published data (€, 2014), applying a discount rate (DR) of 3% to both costs and effects. Results were expressed as incremental cost-effectiveness ratio (ICER) in terms of gained life years (LY) and quality of life adjusted life years (QALYs). Probabilistic (PSA) and deterministic sensitivity analyses (DR of 0% and 5%, 5-years treatment duration and excluding indirect costs) were performed to determine the robustness of the model.

Results: The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was 16,647€ per life year gained, with an incremental cost-utility ratio (ICUR) of 23,158€ per additional QALY gained. In 68% of the scenarios simulated in the PSA, belimumab was found to be a cost-effective alternative, considering a threshold of 30,000€/QALY.

Conclusion: Belimumab can be regarded as a cost-effective alternative from the Spanish social perspective.

KEYWORDS
Cost-effectiveness; Economic model; Belimumab; Systemic lupus erythematosus

Farm Hosp. 2015;**39(3)**:161-170

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: silvia.c.diaz@gsk.com (Silvia Díaz Cerezo).

Recibido el 7 de febrero de 2015; aceptado el 31 de marzo de 2015.

DOI: 10.7399/fh.2015.39.3.8814

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria de origen autoinmune, que afecta en el 90% de las ocasiones a mujeres en edad fértil, aunque también se puede presentar en la infancia, en décadas tardías y en hombres. Se calcula que en España hay aproximadamente unos 40.000 pacientes afectados, si bien los datos epidemiológicos son variables y sitúan la prevalencia entre los 34 y 91 casos/ 100.000 habitantes[1,2]. Se trata de una enfermedad multisistémica, muy variable de un paciente a otro, tanto por los síntomas como por su grado de intensidad y respuesta a los tratamientos.

El pronóstico y supervivencia de los pacientes ha mejorado drásticamente en las últimas décadas, pasándose de una tasa de supervivencia a 5 años del 50% durante los años cincuenta, a unos valores del 90% o superiores en la actualidad[3]. Sin embargo, los pacientes tienen una calidad de vida inferior a la de la población general y comparable o peor a la de otras patologías crónicas como la artritis reumatoide, la diabetes, la insuficiencia cardiaca o la EPOC[4,5,6]. El LES afecta a todas las esferas de la vida, incluyendo salud física y mental, vitalidad, dolor, aspectos sociales y emocionales. Factores como la fatiga, el dolor, la depresión y ansiedad afectan a la capacidad para afrontar actividades de la vida diaria, sociales y laborales[7,8,9,10].

En la actualidad, el LES carece de un tratamiento curativo definitivo. La mayoría de pacientes sigue una evolución crónica y presentan exacerbaciones de la enfermedad, intercalados con períodos de inactividad. El objetivo de los tratamientos del LES es controlar la actividad de la enfermedad, evitar la aparición de brotes y el daño orgánico irreversible derivado de la enfermedad[11]. El tratamiento se ha basado clásicamente en el uso de glucocorticoides, ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos, antipalúdicos y diversos inmunosupresores. Estos tratamientos han mejorado notablemente el pronóstico de la enfermedad, aunque no todos los pacientes responden y pueden conllevar una importante toxicidad[12].

En 2011, la Agencia Europea del Medicamento aprobó el uso de belimumab como "*tratamiento adyuvante en pacientes adultos con LES activo*, *con autoanticuerpos positivos*, *con un alto grado de actividad de la enfermedad (p.ej. anti-ADNdc positivo y bajo nivel de complemento) a pesar del tratamiento estándar" (TE)*[13], convirtiéndose en el primer tratamiento específico para esta patología en más de 50 años. Se trata de un anticuerpo monoclonal humano que se une específicamente a la forma soluble de la proteína estimuladora de linfocitos B humanos (BLyS, por su sigla en inglés), un factor de supervivencia de la célula B. Belimumab bloquea la unión de la forma soluble de BLyS a su receptor en las células B; este bloqueo inhibe la supervivencia de las células B, incluyendo las células B autorreactivas, y reduce la diferenciación de células B a células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas. Los niveles de BLyS se encuentran elevados en los pacientes con LES y se han correlacionado con la actividad lúpica[14].

La eficacia y seguridad de belimumab ha sido investigada en dos ensayos clínicos, aleatorizados, controlados con placebo, que incluyeron más de 1.600 pacientes con enfermedad activa. Después de 52 semanas de tratamiento, belimumab en una dosis de 10 mg/kg añadido a la TE, demostró superioridad vs. placebo más TE, en la variable principal eficacia, valorado mediante el índice de respuesta en LES (SRI). Así mismo, se observaron otros beneficios en otros criterios de valoración clínicos, como la reducción en la actividad de la enfermedad medida con la Escala de Actividad de la Enfermedad (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, SLEDAI) en su versión modificada SELENA (Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment) (SELENA-SLEDAI), los brotes graves y el uso de esteroides. El tratamiento con belimumab fue generalmente tolerado, con tasas de acontecimientos adversos, similares a las observadas en el grupo tratado con placebo[15,16].

Un análisis post-hoc posterior[17], realizado a requerimiento de la Agencia Europea del Medicamento, mostró que las mayores tasas de respuesta se obtienen en aquellos pacientes serológicamente activos y con alto nivel de actividad, lo cual condujo a la actual aprobación en ficha técnica autorizada a nivel europeo[13].

El objetivo de este estudio es estimar el coste-efectividad de belimumab añadido a la TE vs TE en pacientes con LES activo, con alto grado de actividad de la enfermedad, desde la perspectiva de la sociedad española, con la finalidad de facilitar la toma de decisiones.

Métodos

La presente evaluación económica se realizó mediante la adaptación de un modelo económico previamente empleado para evaluar la eficiencia de belimumab en otros países[18,19,20], cuyo diseño permite simular la evolución de la enfermedad en pacientes tratados con belimumab + TE vs. TE. El escenario base considera un horizonte temporal de toda la vida del paciente y la perspectiva de la sociedad española.

Estructura del modelo

Con el objetivo de reflejar de forma adecuada la complejidad y la heterogeneidad de los pacientes con LES, se diseñó un modelo de microsimulación. Las metodologías de simulación a nivel de paciente, como la microsimulación, permiten considerar las múltiples interdependencias existentes entre las variables que alimentan el modelo. La figura 1 esquematiza cómo interactúan entre si las variables asociadas a cada paciente y que determinan su evolución a lo largo del tiempo: características del paciente, actividad de la enfermedad, uso de corticoesteroides, riesgo para desarrollar daño orgánico y de mortalidad. Esta información se determina basalmente para cada paciente,

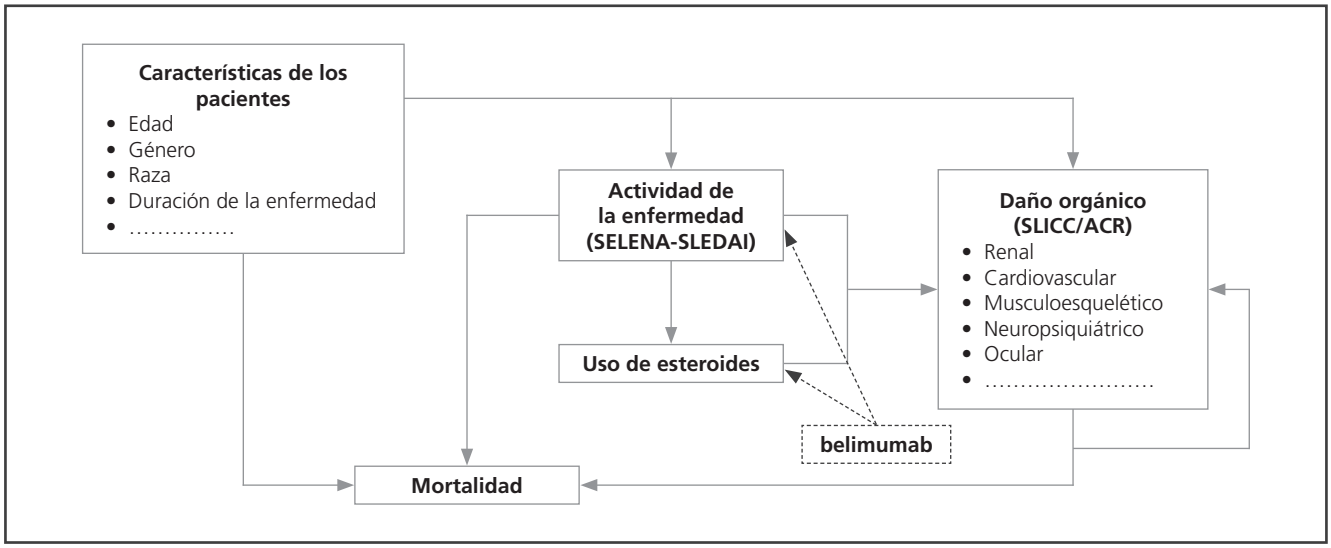


Figura 1. *SLICC: (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus.*

que evoluciona en paralelo por los dos brazos de tratamiento evaluados (Figura 2). Una vez que cada paciente recorre el flujo del modelo, la información se actualiza en ciclos anuales hasta su fallecimiento. Se realizó una microsimulación de 50.000 pacientes.

Población

La población analizada representa al subgrupo de pacientes incluido en los dos ensayos clínicos pivotales de belimumab (BLISS-52 y 76), que presentaba alto grado de actividad de la enfermedad y que coincide con la reflejada en la indicación aprobada de belimumab[13].

Datos de de eficacia

Datos de eficacia durante el tratamiento

Los datos de eficacia a corto plazo, proceden de los ensayos clínicos de belimumab BLISS-52 y BLISS-76 (de 52 y 76 semanas de duración respectivamente). La variable de eficacia primaria fue una variable compuesta, el índice SRI, que define la respuesta como cumplimiento de cada uno de los siguientes criterios en la semana 52 en comparación con los valores iniciales:

- Reducción de ≥4 puntos en la escala SELENA-SLEDAI y
- no nuevas puntuaciones en los dominios orgánicos British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) A ó 2 nuevos BILAG B y
- no empeoramiento (aumento >0,30 puntos) en la escala de Evaluación Global del Médico (PGA)

A pesar de que la variable principal en estos estudios fue el índice SRI, en el modelo se consideró la respuesta al tratamiento en función de la reducción de puntos observada en la escala SELENA-SLEDAI (≥4), dado que su relación con el resto de covariables a incluir en el modelo (daño orgánico, uso de esteroides, etc) ha sido mucho más estudiada y esta aproximación permite predecir la evolución de los pacientes con mayor precisión.

El análisis de los datos agrupados de los estudios BLISS-52 y BLISS-76 mostró que el porcentaje de pacientes respondedores según la escala SELENA-SLEDAI fue de 52,6% vs. 40,7% en el grupo de belimumab + TE vs. placebo + TE ($p<0,0001$)[21].

Para el análisis del escenario base se ha considerado una duración de tratamiento de dos años y se ha asumido que el efecto absoluto de belimumab sobre la actividad de la enfermedad observado en los estudios BLISS-52 y 76 se va a mantener durante la duración del tratamiento. Se ha elegido esta duración de tratamiento ya que se aproxima bastante a la media de tratamiento observada en nuestro país en el momento de realizarse este análisis.

Efectos a largo plazo (post- tratamiento)

Para poder vincular los efectos a corto plazo obtenidos con ambas alternativas de tratamiento con los efectos derivados de las mismas a largo plazo se construyeron diferentes modelos que representan la historia natural de la enfermedad y su relación con las diferentes covariables (grado de actividad de la enfermedad, uso de esteroides…).

Si bien los estudios BLISS no estaban diseñados para poder medir el efecto de belimumab a largo plazo, la relación de la actividad de la enfermedad (medida con la escala SELENA-SLEDAI) con el daño orgánico acumulado y con las tasas de mortalidad permiten realizar esta aproximación[22]. La evolución de los pacientes se modelizó en base al análisis de la cohorte de los pacientes con lupus de Maryland, Baltimore,US (Cohorte Johns Hopkins), por ser una de las cohortes más estudiadas y con mayor número de pacientes con LES[23].

Como se ha comentado previamente, en esta base de datos no estaban disponibles los tres componentes del índice SRI, si bien si se disponía de las puntuaciones en la escala SELENA-SELEDAI que permiten estimar la probabilidad de respuesta para cada uno de los pacientes simulados.

Datos de seguridad

Dado que los efectos adversos en ambas alternativas de tratamiento fueron similares en los estudios BLISS, se asumió que su influencia en los resultados incrementales era nula, pues su peso en una rama de tratamiento se vería compensado por el de la otra rama, tanto a nivel de costes como de efectos. Por este motivo y con el fin de eliminar complejidad innecesaria del modelo, se decidió no incluir los efectos adversos en el análisis.

Datos de calidad de vida

Para transformar los años de vida ganados (AVG) en años de vida ajustados por calidad (AVAC), se emplea-

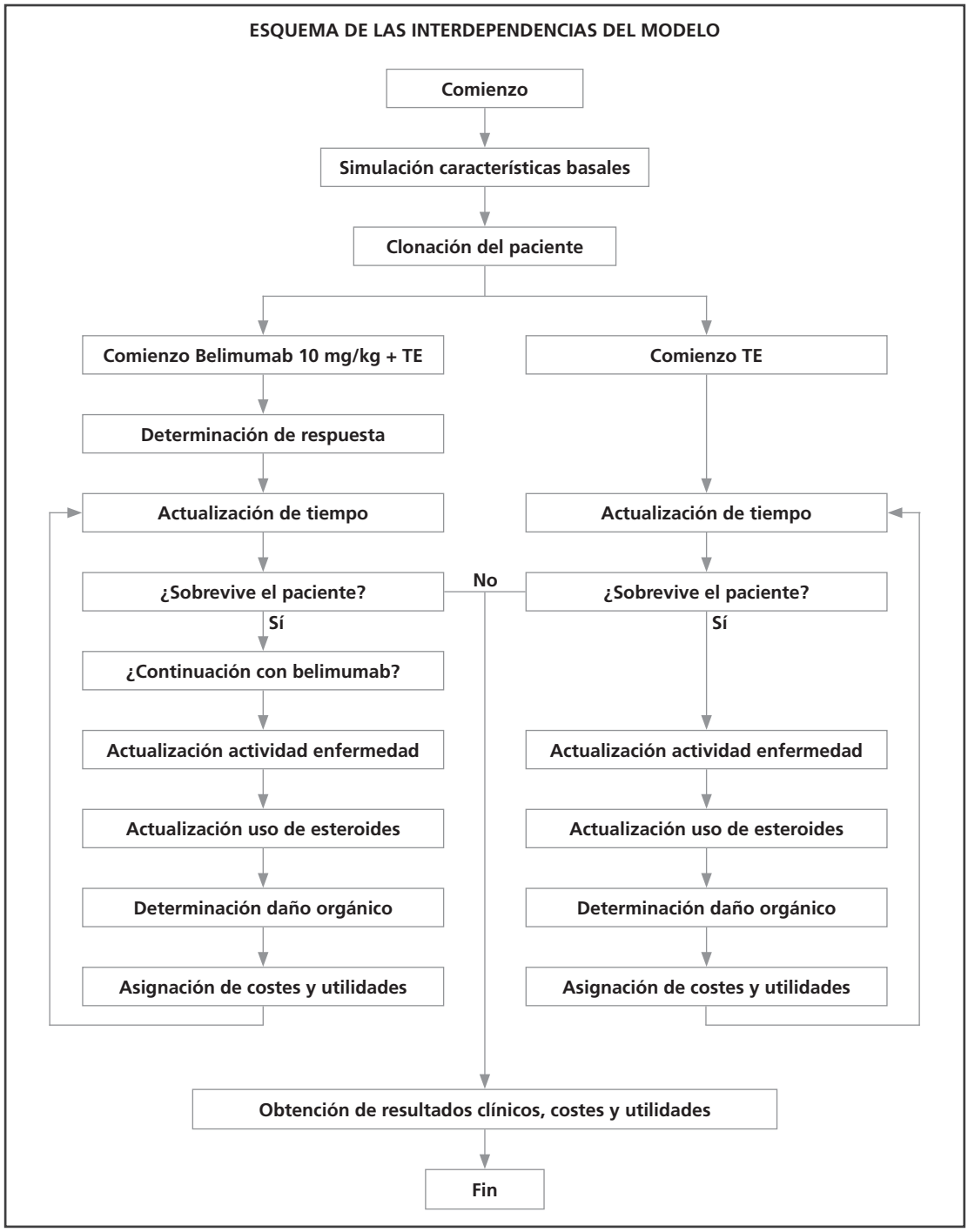


Figura 2. *TE: Tratamiento estándar.*

ron las utilidades recogidas en los estudios BLISS a través del cuestionario EQ-5D. Para que estas utilidades reflejaran mejor la calidad de vida en pacientes españoles se ajustaron siguiendo el algoritmo de Dolan[24] de UK, ya que según un estudio de Badía *et al*.,las utilidades de Reino Unido son equiparables a las españolas[25].

Se calculó un modelo de regresión lineal para determinar los valores de utilidad de cada paciente en función de su valor en la escala SELENA-SLEDAI, edad y raza. Una vez determinado este valor de utilidad, se aplicaban adicionalmente en cada ciclo del mismo, las disutilidades asociadas a la aparición de los 12 tipos de daño orgánico acumulado recogidos en el modelo y definidos por la escala SLICC/ACR (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology*) *Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus*).

Estimación de los costes

Se incluyeron tanto los costes directos sanitarios como los costes indirectos derivados de las pérdidas de productividad laboral, expresados en euros (Enero, 2014).

Costes directos sanitarios (Tablas 1 y 2)

Costes farmacológicos: se consideró la posología recomendada (10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos cada 4 semanas), una duración de tratamiento de 2 años, y un peso medio de 65,3 Kg[22]. Se tuvieron en cuenta las interrupciones de tratamiento debidas a respuesta insuficiente o discontinuación natural (falta de cumplimiento, solicitud del paciente, etc), datos extraídos de los estudios BLISS. No se tuvieron en cuenta las pérdidas de producto debidas al sobrante de los viales.

Tabla 1. *Costes directos sanitarios: costes farmacológicos, de administración y de seguimiento del LES*

Tipo de costes	Descripción y costes unitario		Fuente
Costes farmacológicos de belimumab	Vial 120 mg Vial 400 mg	145,60 € 484,38 €	BotPlus (Base de datos del medicamento del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos).
Costes de administración de belimumab	Visita al hospital de día	257,58 €	Coste medio de las tarifas oficiales publicadas por las CCAA.
Costes de seguimiento del LES: test diagnósticos y visitas médicas* (Dependen de la puntuación en la escala SELENA SELEDAI)	Puntuación	Coste unitario	Calculado a partir del estudio LUCIE de costes del LES en España (Cervera *et al*., Rev. Clin Esp, 2013).
	0	770,67 €	
	1	810,33 €	
	2	849,99 €	
	3	889,65 €	
	4	929,30 €	
	5	968,96 €	
	6	1.008,62 €	
	7	1.048,28 €	
	8	1.087,94 €	
	9	1.127,60 €	
	10	1.167,26 €	
	11	1.206,92 €	
	12	1.246,58 €	
	13	1.286,24 €	
	14	1.325,89 €	
	15	1.365,55 €	
	16	1.405,21 €	
	17	1.444,87 €	
	18	1.484,53 €	
	19	1.524,19 €	
	20	1.563,85 €	

Todos los costes farmacológicos se expresan en (PVL – deducción del 7,5%) + IVA.
* No se contabilizaron los costes de las hospitalizaciones ya que se consideró que ya están incluidos en los costes por daño orgánico.

Tabla 2. *Costes asociados al daño orgánico*

Tipo de daño[¥]	Coste unitario	Fuente[#]
Cardiovascular • Año 1 • Años ≥ 2	 4.678,18 € 124,34 €	 Calculado a partir GRDs 120, 121, 140.
Diabetes (constante)	1843,64€	Calculado a partir bibliografía: Oliva J, *et al*. Diabetes Care. 2004.
Gastrointestinal (únicamente primer año)	9.430,72 €	Calculado a partir GRDs 191-201; 493, 494, 555, 556, 585 y 787
Neoplasias (únicamente primer año)*	6.194,07 €	Mujeres: Cáncer de mama: GRDs 257, 258, 259, 260, 274, 275 Cáncer de útero: GRDs 334, 335, 358, 359 Cáncer de recto: Tarifas oficiales comunidades autónomas. Hombres: Cáncer Pulmón: GRDs 75, 539, 541 Cáncer Vejiga: GRD 303 Cáncer Próstata: GRDs 306, 307, 336, 337
Musculoesquelético (constante)	5.646,30 €	Calculado a partir GRDs 213, 230, 240-242, 246, 256, 561
Neuropsiquiátrico • Año 1 • Años ≥ 2	 3.787,34 € 2.299,25 €	 Calculado a partir de bibliografía: -Villanueva V, *et al*. Neurología, 2012. - Joshua A. *et al*. Curr Med Res Opin, 2005. - Virginia C *et al*., BMC Health Serv Res, 2006
Ocular: • Año 1 • Años ≥ 2	 2.331,21 € 806,40 €	 Calculado a partir de GRDs 89, 36, 46 y 47.
Vascular periférico: (constante)	4.116,67 €	Calculado a partir de GRDs 113, 114, 130 y 131.
Pulmonar (constante)	16.219,72 €	Calculado a partir GRDs 75 y 538 y bibliografía: Villa G, Farm Hosp. 2013.
Renal: se incrementaron progresivamente entre el Año 1 y 30**	Mín: 2.148,31 € Máx: 10.544,58 €	Calculado a partir de GRD 302 y bibliografía: Danila MI, Rheumatology 2009. de Francisco A *et al*., Nefrologia 2011. Joshua A. *et al*. Curr Med Res Opin, 2005.

[¥]Las condiciones médicas asociadas a cada tipo de daño son las determinadas por la escala SLICC de daño orgánico en LES. Los costes se mantuvieron constantes a lo largo del tiempo o sufrieron variaciones a lo largo de los años, dependiendo del tipo de evento y la naturaleza de su evolución.
[#]Se seleccionaron preferentemente los costes de las tarifas asociadas a GRDs y alternativamente los obtenidos de bibliografía publicada al respecto.
*Se seleccionaron las 3 neoplasias más frecuentes por sexo, según el informe de la Sociedad Española de Oncología Médica, 2014. Para el cálculo de los costes totales de este daño en el modelo se ponderaron por la frecuencia de hombres y mujeres (8%/92%) en el estudio LUCIE, sobre costes del LES en España (Cervera *et al*, 2011).
**Los daños renales acumulados evolucionan según el estadio de la enfermedad, por lo que los costes para este tipo de afectación se calcularon con un modelo Markov, alimentado con los datos disponibles en la literatura señalada.

Costes de administración: se consideró el coste medio de una visita al hospital de día.

Costes de seguimiento del LES: se calcularon en función de la puntuación del paciente en la escala SELENA SELEDAI[26].

Costes asociados al daño orgánico: se tuvieron en cuenta los diferentes eventos recogidos en la escala SLICC/ACR para cada tipo daño.

Costes indirectos

Para calcular los costes indirectos se utilizó el método del capital humano, por el que la pérdida de productividad de un individuo procede tanto de sus periodos de incapacidad temporal, como de la muerte prematura. Los datos empleados para realizar esta aproximación se resumen en la tabla 3. La relación entre los costes indirectos y la actividad de la enfermedad ha sido descrita por Sutcliffe *et al*.[27] En su trabajo presentaron un modelo de regresión logística sobre los costes indirectos del LES basado en la actividad de la enfermedad, medida por la escala SLAM (*Systemic Lupus Activity Measure*). Dado que a su vez, diversos estudios han establecido la correlación existente entre la escala SLAM y SLEDAI, se calculó el ratio SLAM/SLEDAI para poder estimar posteriormente las horas pérdidas de trabajo por unidad de puntuación de la escala SLEDAI (Tabla 4).

Tabla 3. *Datos empleados para el cálculo costes indirectos*

Concepto	Valor	Fuente
Edad real de jubilación (años)	64	Ministerio de Empleo y Seguridad Social
Tasa de empleo de pacientes con LES	57%	Gordon et. al., 2013
Tasa de empleo a tiempo parcial	22,90%	Instituto Nacional de Estadística
Tasa de empleo a tiempo completo	77,10%	Instituto Nacional de Estadística
Horas trabajadas al año (pactadas)	1.795,68	Encuesta Trimestral de Coste Laboral (ETCL) del 4ºTrimestre de 2013
Salario medio por trabajador	Variables por tramos de edad y sexo	Encuesta de Estructura Salarial 2011, del Instituto Nacional de Estadística (INE).

Tabla 4. *Cálculo de las horas pérdidas de trabajo en función de la escala SLEDAI*

Parámetro	Valor	Fuente
A) Incremento de costes indirectos por unidad en la escala SLAM	557£	Sutcliffe *et al*., Rheumatology, 2001.
B) Salario bruto en UK en 1997 (lugar y año de trabajo del estudio)	8,90£	Estadísticas UK. 1997 Annual Survey of Hours and Earnings (ASHE). 2011.
C) Horas pérdidas/ unidad SLAM	62,6	A / B
D) Ratio de conversión SLAM-SLEDAI	1,3	Datos de más de 1100 pacientes en base a los artículos de: - Wang C,*et al*., J Rheumatol. 2001 - Baker K, *et al*., Lupus, 2009 - Gordon C, Rheumatology, 2008.
E) Horas pérdidas / unidad SLEDAI por año	81,4	C * D

SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SLAM: Systemic Lupus Activity Measure.

Tasa de descuento

Según recomiendan las principales guías de evaluación económica españolas se aplicó una tasa de descuento del 3% tanto para costes como para efectos[28].

Expresión de los resultados

Los resultados del escenario base se expresaron como razón coste-efectividad incremental por AVG (ICER) y por AVAC (ICUR). Para el cálculo de ambos se utilizó la siguiente fórmula matemática:

$$\text{coste}_{\text{Belimumab+TE}} - \text{coste}_{\text{TE}} \,/\, \text{eficacia}_{\text{Belimumab+TE}} - \text{eficacia}_{\text{TE}}$$

Análisis de sensibilidad

Se llevaron a cabo cuatro análisis de sensibilidad determinísticos para evaluar la robustez del modelo: variación de la tasa de descuento (0% y 5%), duración máxima del tratamiento con belimumab (5 años) y exclusión de los costes indirectos para explorar la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS). Adicionalmente, se realizó un análisis probabilístico (PSA) con 1.000 simulaciones del escenario base.

Resultados

Los resultados del escenario base mostraron que belimumab + TE logra un beneficio incremental vs. TE de 0,5 AVG y 0,4 AVACs, con un coste incremental de 8.485 €. Lo que supone un ICER de 16.647 €/AVG y de 23.158 €/AVAC adicional ganado (Tabla 5). Los resultados de los análisis de sensibilidad mostraron que la máxima variación de los datos de ICER e ICUR se produce cuando se modifican los valores de la tasa de descuento entre un 0% (valores mínimos) y 5% (valores máximos). El resto de escenarios planteados se recogen en la tabla 6.

Por su parte, el PSA mostró que en el 68% de las simulaciones realizadas belimumab es un tratamiento coste-efectivo, si se establece un umbral de 30.000€/ AVAC (Figura 3)[29,30].

Discusión

Los resultados del presente trabajo muestran que belimumab puede considerarse una terapia coste-efectiva en pacientes con LES, con alto grado de actividad de la enfermedad, a pesar de TE, desde la perspectiva de la sociedad española. Adoptar esta perspectiva es especialmente relevante en enfermedades como el LES, que afectan fundamentalmente a pacientes jóvenes en edad laboral y cuyos costes indirectos suponen alrededor de dos tercios del coste global de la enfermedad[25,31,32].

El modelo utilizado en el presente estudio ha sido presentado para la evaluación de belimumab por parte

Tabla 5. *Resultados del escenario base*

	TE	Belimumab + TE	Diferencia
Costes Totales	248.515 €	257.000 €	8.485 €
Costes Directos			
Coste farmacológico anual (Adquisición + Administración)	0 €*	17.240 €	17.240 €
Costes de seguimiento del LES	18.179 €	18.533 €	354 €
Costes del daño orgánico	160.342 €	155.806 €	-4.536 €
Costes Indirectos			
Costes absentismo	34.452 €	33.808 €	-644 €
Costes muerte prematura	35.542 €	31.613 €	-3.929 €
Efectos			
AVG	18,9	19,4	0,5
AVAC	10,8	11,2	0,4

AVG: Años de vida ganados; AVAC: Años de vida ajustados por calidad; TE: Tratamiento estándar.
*No se computaron costes a la TE dado que era igual en ambas ramas y por lo tanto no altera los resultados del análisis.

de diferentes agencias evaluadoras (Portugal, Polonia, Bélgica, etc), las cuales concluyeron que el modelo es robusto y captura adecuadamente las consecuencias clínicas y económicas del LES. Una de sus fortalezas fundamentales es la utilización de datos a nivel de paciente que alimentan el modelo de microsimulación; este tipo de enfoque permite describir con mayor detalle el transcurso de la enfermedad.

Con el objetivo de llevar a cabo un análisis conservador, los datos de eficacia procedieron únicamente de los estudios BLISS, cuyo objetivo primario se medía a las 52 semanas de tratamiento[18,19]. No obstante, ya se dispone de resultados de un estudio abierto a largo plazo. Los pacientes de este estudio fueron aquellos que completaron el ensayo clínico fase II de 52 semanas, doble ciego, controlado con placebo, así como su extensión de 24 semanas y continuaron recibiendo belimumab de forma abierta. Los resultados mostraron que el índice SRI aumenta progresivamente desde el 46% a las 52 semanas hasta el 65% a los 7 años[33]. Así mismo, los estudios realizados en práctica clínica habitual (estudios OBSErve) muestran una reducción sostenida en la puntuación de la escala SELENA-SLEDAI y la dosis y uso de esteroides, desde el inicio del tratamiento con Belimumab, hasta los 24 meses de terapia[34,35].

La utilización de datos procedentes del estudio *post-hoc* realizado a requerimiento de la EMA[20], si bien pudiera considerarse otra limitación, fue necesaria para adecuarse a la indicación de belimumab aprobada.

La falta de datos españoles, tanto para modelizar la enfermedad, como para estimar las utilidades y el absentismo laboral son otras de las limitaciones del presente estudio. Los estudios epidemiológicos en marcha en la actualidad, como el Registro nacional de pacientes con LES de la Sociedad Española de Reumatología (estudio RELESSER), podrían suponer un importante avance para evaluaciones futuras[36].

Los valores del ICUR de belimumab obtenidos en el presente estudio se encuentran dentro del rango de valores publicado en otros países europeos (Italia, Polonia y Portugal), que oscilaron entre los 20.649€ y 28.754€ desde una perspectiva social y los 25.430€ y 36.335€

Tabla 6. *Resultados de los análisis de sensibilidad determinísticos*

Tipo de análisis	ICER	ICUR
Tasas de descuento: 0%	6.245 €	9.866 €
Tasas de descuento: 5%	27.759 €	35.578 €
Tratamiento con belimumab: 5 años*	24.672 €	34.262 €
Análisis desde la perspectiva del SNS	25.619 €	35.640 €

SNS: Sistema Nacional de Salud; ICER: ratio coste-efectividad incremental ("incremental cost-effectiveness ratio"); ICUR: ratio coste-utilidad incremental ("incremental cost-utility ratio").
* Manteniendo constante la eficacia obtenida por belimumab en los estudios BLISS durante esos cinco años de tratamiento.

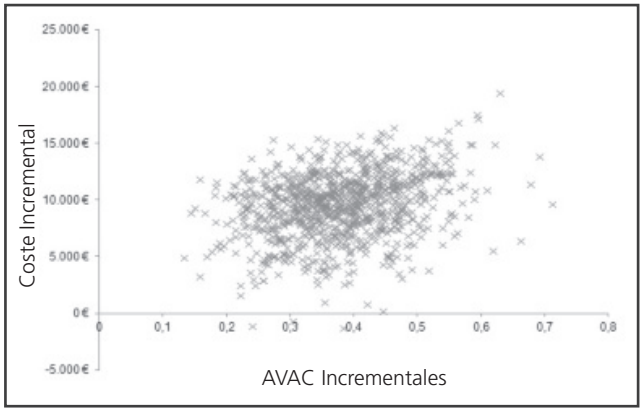


Figura 3. *Análisis de sensibilidad probabilístico (PSA).*

desde la perspectiva de sus respectivos sistemas sanitarios[18,19,20].

En el futuro sería recomendable la realización de análisis coste-efectividad basados en datos de efectividad de belimumab en práctica clínica habitual y datos reales sobre costes directos e indirectos asociados al tratamiento.

Agradecimientos

A Maarten Treur, de Pharmerit International, quien desarrolló el modelo económico original y revisó los resultados del presente estudio.

A Isabel Pérez Escolano, del departamento de Evaluación de Medicamentos de GSK España, por su ayuda y valiosos comentarios al presente artículo.

Conflicto de intereses

Este estudio (código HO-14-14928) está financiado por GlaxoSmithKline (GSK). Silvia Díaz, Javier Parrondo y Laura A. Vallejo son empleados de GSK España. Angel M. García Aparicio recibió honorarios por consultaría durante su participación en el estudio.

Todos los autores cumplen con los criterios de autoría especificados en los "Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas: escribir y editar para publicaciones Biomédicas", por lo que han contribuido de forma sustancial al desarrollo del trabajo:

Silvia Díaz, Javier Parrondo y Laura A. Vallejo han participado en la recopilación de datos, adaptación del modelo, análisis e interpretación de los datos y elaboración del artículo final

Angel M. Aparicio ha participado en la validación de los datos y asunciones consideradas en el modelo, análisis e interpretación de los datos y elaboración del artículo final.

Bibliografía

1. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A on behalf of the EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. Rev Esp Reumatol 2001;60:1040-45.
2. López P, Mozo L, Gutiérrez C, Suárez A. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern Spanish population: gender and age infuence on immunological features. Lupus 2003;12:860-5.
3. Mak A, Cheung MW, Chiew HJ, Liu Y, Ho RC. Global trend of survival and damage of systemic lupus erythematosus: meta-analysis and meta-regression of observational studies from the 1950s to 2000s. Semin Arthritis Rheum. 2012;41:830-9
4. Jolly M. How does quality of life of patients with systemic lupus erythematosus compare with that of other common chronic illnesses? J Rheumatol.2005;32:1706-8.
5. Schmeding A, Schneider M. Fatigue, health-related quality of life and other patient-reported outcomes in systemic lupus erythematosus. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2013;27:363-75.
6. Wolfe F, Michaud K, Li T, Katz RS. EQ-5D and SF-36 quality of life measures in systemic lupus erythematosus: comparisons with rheumatoid arthritis, noninflammatory rheumatic disorders, and fibromyalgia. J Rheumatol. 2010;37:296-304.
7. Campbell R Jr, Cooper GS, Gilkeson GS. Two Aspects of the Clinical and Humanistic Burden of Systemic Lupus Erythematosus: Mortality Risk and Quality of Life Early in the Course of Disease. Arthritis Rheum. 2008;59:458-64.
8. Alarcon GS, McGwin G, Jr., Uribe A, Friedman AW, Roseman JM, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic lupus cohort (LUMINA). XVII. Predictors of self-reported health-related quality of life early in the disease course. Arthritis Rheum 2004;51:465-74.
9. Almehed K, Carlsten H, Forsblad-d'Elia H. Health-related quality of life in systemic lupus erythematosus and its association with disease and work disability. Scand J Rheumatol 2010;39:58-62.
10. Rinaldi S, Doria A, Salaffi F, Ermani M, Iaccarino L, Ghirardello A, et al. Health-related quality of life in Italian patients with systemic lupus erythematosus. I. Relationship between physical and mental dimension and impact of age. Rheumatology (Oxford) 2004;43:1574-9.
11. Grupo de estudio de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Sociedad Española de Medicina Interna. Lupus Eritematoso Sistémico. Guías Clínicas de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, 2011.
12. Calvo-Alén J, Silva-Fernández L, Úcar-Angulo E, Pego-Reigosa JM, Olivé A, Martínez-Fernández C, et al. Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. Reumatol. Clin 2013;9:281-96.
13. Ficha Técnica Benlysta® (belimumab). Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm. Consultado: Enero 2015.
14. Ramos-Casals M, Ruiz-Irastorza G, Jiménez-Alonso J, Khamashta MA, en nombre del Comité de Consenso sobre el uso de belimumab, Grupo de Trabajo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Recomendaciones sobre el uso de belimumab en el lupus eritematoso sistémico. Guía de Práctica Clínica GEAS-SEMI. Rev Clin Esp.2013;213:42-58.
15. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2011;26:721-31.
16. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2011;63:3918-30.
17. Van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, Roth DA, Ji BN, Kleoudis CS, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. Ann Rheum Dis. 2012;71:1343-9.
18. Gouveia M, Borges M, Augusto M, Costa J, Treur M, Lopes S. Cost-effectiveness and cost-utility analysis of belimumab for the treatment of patients with Systemic Lupus Erithematosus in Portugal. Value in Health 2013;16:A384.
19. Specchia ML, de Waure C, Gualano MR, Doria A, Turchetti G, Pippo L, et al. Health technology assessment of belimumab: a new monoclonal antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus. Biomed Res Int. 2014;17;704207.
20. Walczak J, Kopel J, Sołtys E, Dziurda D. Cost-utlity analysis of belimumab in the treatment of adult patientes with active, autoantibody-positive Systemic Lupus Erithematousus (SLE). Value in Health 2013;16:A385.
21. Manzi S, Sanchez-Guerrero J, Merrill JT, et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. Ann Rheum Dis 2012;71:1833–1838.
22. Ibanez D, Urowitz MB, Gladman DD. Summarizing disease features over time: I. Adjusted mean SLEDAI derivation and application to an index of disease activity in lupus. J Rheumatol. 2003;30:1977-82.

23. Petri M. Lupus in Baltimore: evidence-based 'clinical pearls' from the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus*. 2005;14(12):970-73.
24. Dolan P. Modeling valuations for EuroQoL health states. Med Care 1997;35:1095-1108.
25. Badia X, Roset M, Monserrat S, Herdman M. The Spanish VAS tariff based on valuation of EQ-5D health states from the general population. In: Rabin RE et al, editors. EuroQol Plenary meeting Rotterdam 1997, 2-3 October. Discussion papers. Centre for Health Policy & Law, Erasmus University, Rotterdam, 1998:93-114.
26. Cervera R, Rúa-Figueroa I, Gil-Aguado A, Sabio JM, Pallarés L, Hernández-Pastor LJ, et al. Coste económico directo del control y el tratamiento del lupus eritematoso sistémico activo y sus brotes en España: estudio LUCIE. Rev Clin Esp. 2013;213:127-37.
27. Sutcliffe N, Clarke AE, Taylor R, Frost C, Isenberg DA. Total costs and predictors of costs in patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford) 2001;40:37-47.
28. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. Gac Sanit. 2010;24:154–70.
29. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? Gac Sanit. 2002;4:334-43.
30. De Cock E, Miravitlles M, González JR, Azanza-Perea JR. Valor umbral del coste por año de vida ganado para recomendar la adopción de tecnologías sanitarias en España: evidencias procedentes de una revisión de la literatura. Pharmacoeconomics. Spanish Research Articles 2007;4:97-107.
31. Lau CS, Mak A. The socioeconomic burden of SLE. Nat Rev Rheumatol 2009;5:400-4.
32. Huscher D, Merkesdal S, Thiele K, et al. Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. Ann Rheum Dis 2006;65:1175-83.
33. Ginzler EM, Wallace DJ, Merrill JT, Furie RA, Stohl W, Chatham WW, et al. Disease control and safety of belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2014;41:300-9.
34. Collins C.E., Kan H., Dall'era M., Macahilig C., Pappu R., Molta C.T., et al. 24-month outcomes associated with belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice settings. Arthritis and Rheumatology 2014;66:S291.
35. Cortes J., Marras C., Luis Andreu J., Calvo-Alen J., Garcia-Aparicio A.M., Alvarez E.D., et al. Evolution of patients with systemic lupus erythematous treated with belimumab in clinical practice settings. Arthritis and Rheumatology 2014; 66: S291-S292.
36. Rúa-Figueroa I, López-Longo FJ, Calvo-Alén J, Galindo-Izquierdo M, Loza E, García de Yebenes MJ, et al. Registro nacional de pacientes con lupus eritematoso sistémico de la Sociedad Española de Reumatología: objetivos y metodología. Reumatol Clin. 2014;10:17-24.

Farm Hosp. 2015;**39(3)**:171-175

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

ARTÍCULO DE OPINIÓN

Trastuzumab emtansine in locally advanced or metastatic HER2 positive breast cancer; GENESIS-SEFH drug evaluation report[a]

Patricia Miranda Romero[1] and Roberto Marín Gil[2]

[1]Virgen del Rocío University Hospital. Sevilla. [2]Valme University Hospital. Sevilla. España.

Abstract

Trastuzumab emtansina (T-DM1) is an antibody-drug conjugate directed against the HER2 for the treatment of HER2+ mestastatic breast cancer (MBC), who has previously received trastuzumab plus a taxane. According to the results of the EMILIA trial versus lapatinib plus capecitabine T-DM1 shows an improvement in progression-free survival (PFS) and the overall survival (OS). It has a favorable profile reducing the incidence of grade 3-4 adverse reactions such as hand-foot syndrome and diarrhea. On the contrary increases significantly severe thrombocytopenia; bleeding risk and liver function should also be monitored.

With the current import price T-DM1 has a cost per QALY of over 120,000 €. The price of the drug for the Spanish NHS has not yet been established. Drug cost would be the key factor in the sensitivity analysis and a 50% reduction in the price of the drug would place it close to the threshold of cost-effectiveness usually considered in our midst. According to the budget impact model used, a maximum of 1,218 patients / year and the budgetary impact throughout the Spanish state would be at € 70,490,850.

In the initial analysis no advantage was found for T-DM1 in those patients without visceral involvement. Although a subsequent re-analysis of the results of PFS in which the definition of visceral involvement was specified a significant benefit was shown in this subgroup. We believe that this approach introduces a high degree of uncertainty, which does not guarantee the benefit achieved for this subgroup of patients.

Trastuzumab emtansina en cáncer de mama her2 positivo metastásico o localmente avanzado; informe de evaluación genesis-sefh

Resumen

T-DM1 es un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido contra el HER2 para el tratamiento del cáncer de mama metastásico (CMM) HER2 +, que ha recibido previamente trastuzumab más un taxano. De acuerdo con los resultados del ensayo EMILIA frente a lapatinib más capecitabina T-DM1 muestra una mejora en la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG). Tiene un perfil favorable reducir la incidencia de reacciones adversas grado 3-4 tales como el síndrome mano-pie y la diarrea. Sin embargo, aumenta significativamente el riesgo de trombocitopenia grave y debe monitorizarse el riesgo de hemorragia y la función hepática.

Con el precio de importación actual T-DM1 tiene un coste por AVAC de más de 120.000 €. El precio del fármaco para el Sistema Nacional de Salud en España aún no ha sido establecido. El precio del fármaco sería el factor clave en el análisis de sensibilidad y una reducción del 50% en el precio lo situaría cerca del umbral de coste-efectividad generalmente considerada en nuestro medio como aceptable. De acuerdo con el modelo de impacto presupuestario utilizado, se trataría un máximo de 1.218 pacientes / año y el impacto presupuestario de todo el estado español estaría entorno a 70.490.850 € para este volumen de pacientes.

En el análisis inicial no se encontró ninguna ventaja para T-DM1 en aquellos pacientes sin afectación visceral. Aunque un re-análisis posterior de los resultados de SLP en el que se especifica la definición de la afectación visceral se muestra un beneficio significativo en este subgrupo. Creemos que este enfoque presenta un alto grado de incertidumbre, y no garantiza el beneficio logrado para este subgrupo de pacientes.

[a] This paper is an abstract of T-DM1 drug evaluation report GENESIS-SEFH, that could be retrieved in his entire form from GENESIS web. This evaluation has been made with the aid of MADRE 4.0 application1.
http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/GENESIS_SEFH/Trastuzumab-emtansina_Ca_mama_def_GENESIS-SEFH_11_2014.doc

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: roberto.marin.sspa@juntadeandalucia.es (Roberto Marín Gil).

Recibido el 2 de marzo de 2015; aceptado el 3 de abril de 2015. DOI: 10.7399/fh.2015.39.3.8912

KEYWORDS
Breast Cancer; Trastuzumab emtansine; Cost-effectiveness; Lapatinib

Farm Hosp. 2015;**39(3)**:171-175

PALABRAS CLAVE
Cáncer de mama; Trastuzumab emtansina; Coste-efectividad; Lapatinib

Farm Hosp. 2015;**39(3)**:171-175

Introduction

Metastatic breast cancer (MBC) is described as an invasive breast cancer that has spread beyond the breast and nearby lymph nodes to other organs such as the lungs, distant lymph nodes, skin, bone, liver or brain. The HER2+ breast cancer is characterized by the presence of elevated levels of the HER2 protein on the surface of tumor cells, and affects 15-25% of women with breast cancer. This subtype is a particularly aggressive form that evolves in the absence of specific treatment, prone to early progression and visceral metastases.

The incidence of breast cancer increased by 20% between 2008 and 2012, when 1.67 million new cases were diagnosed, making it the second most common cancer in the world and the most common cancer among women. The mortality of breast cancer increased in those four years by 14%, with a total of 522,000 deaths in 2012, becoming the fifth leading cause of death. In developed countries, most cases are diagnosed in a localized stage or disseminated to regional lymph nodes so that can be treated with curative intent. Breast cancer is one of the areas of oncology where most advances have been achieved in treatment, although for the MBC together the median survival is approximately 24-36 months, and only a quarter of patients live more than five years from diagnosis.

In patients with HER2+ MBC, pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel scheme is recommended as the preferred first-line option. In second line different options appear in treatment guidelines, such as trastuzumab emtansine (T-DM1) or combinations of trastuzumab plus capecitabine, trastuzumab plus lapatinib or trastuzumab plus chemotherapy (e.g. vinorelbine)[2,3].

T-DM1 is an antibody-drug conjugate directed against the HER2 receptor containing trastuzumab, a microtubule inhibitor DM1 and linker MCC intended to limit systemic delivery and enhance the transport of DM1 toward specific targets. The recommended dose is 3.6 mg / kg of body weight administered by intravenous infusion every 3 weeks. It was approved by EMA in December 2013 for the treatment of HER2+ MBC, who has previously received trastuzumab plus a taxane, according to the results of the EMILIA trial versus lapatinib plus capecitabine showing an improvement in progression-free survival (PFS) and the overall survival (OS)[4].

Efficacy

Two phase II clinical trials were located (TDM4450g and TDM4374g) but none of these studies were analyzed in the report because they were either performed in patients who had not received prior chemotherapy or used time to response as primary efficacy variable. The study considered for the evaluation report of T-DM1 was the TDM4370g / BO2197 trial (EMILIA) a phase III randomized, open label study conducted in 991 patients with HER2+ MBC. Patients were stratified by geographic location, previous number of chemotherapy (CT) lines, stage, and presence or absence of visceral disease. In the active treatment T-DM1 was administered and the control group received the scheme lapatinib + capecitabine until disease progression or unacceptable toxicity. Analysis was by intention to treat for effectiveness and confirmation of progression and efficacy data through an Independent Review Committee (IRC) table 1 shows the main efficacy results included.

T-DM1 significantly improved PFS and this benefit was consistently observed in clinically relevant subgroups, with less benefit for patients over 65 and those with non visceral or non measurable disease. In the subgroup of patients with non measurable disease (n = 205), the HR (hazard ratio) for PFS and OS, based on assessments of IRC, were 0.91 (95% CI 0.59 to 1.42) and 0.96 (95% CI 0.54 to 1.68), respectively. In the reanalysis with 2 different definitions of visceral disease, the effect in patients with non visceral disease appeared consistent with the overall treatment effect[5].

Two interim analyses of OS were made. In the second one, a significant increase of OS was observed in the T-DM1 arm compared to lapatinib plus capecitabine (Table 1). The estimated survival rate in the first year was 85.2% (95% CI, 82.0 to 85.5) in the T-DM1 and 78.4% (95% CI, 74.6 to 82.3) in lapatinib plus capecitabine group. The rate at two years was 64.7% (95% CI, 59.3 to 70.2) in the T-DM1 and 51.8% (95% CI, 45.9 to 57.7) in lapatinib plus capecitabine group.

The general applicability of this trial in practice is acceptable because the comparator arm is one of the recommended combinations; trial has mostly included patients with prior treatment for advanced disease (40% more than 1 line of previous CT); two thirds of the patients had visceral involvement and more than a half had hormone receptor positive (HR +). However, only patients with ECOG 0-1 were included when a third of the population in clinical practice has

Table 1. *TDM4370g/BO21977*

Outcome	T-DM1 N (495)	Lapatinib + Capecitabine N (496)	HR or ARR (CI 95%)	p
Primary outcome				
– PFS IRC (median).	9.6 mo	6.4 mo	0.65 (0.55-0.77)	< 0.0001
– OS (median)	30.9 mo	25.1 mo	0.682 (0.548-0.849)	0.0006
Secondary outcomes				
– PFS investigator (median).	9.4 mo	5.8 mo	0.658 (0.560-0.774)	< 0.0001
– TTP (median).	7.9 mo	5.8 mo	0.703 (0.602-0.820)	< 0.0001
– Time to - 5 pts FACT-B TOI	7.1 mo	4.6 mo	0.796 (0.667-0.951)	0.0121
– ORR (%)	43.6% (38.6%-48.6%)	30.8% (26.3%-35.7%)	12.7% (6.0%-19.4%)	0.0001
– DoR (median. IC95%)	12.6 mo (8.38 – 20.7)	6.5 mo (5.45 – 7.16)		

PFS: Progression free survival. OS: Overall survival. TTP: Time to progression. ORR: Overall response rate. DoR: Duration of response. HR: Hazard ratio. ARR: Absolute risk reduction

ECOG ≥ 2 and only 25 patients were over 75 years at baseline.

One issue that may generate controversy in the analysis of this paper is the use of lapatinib plus capecitabine combination in patients who have not received previously anthracyclines; this subpopulation is outside of the approved indications for lapatinib. This has led the German IQWIG conclude that there is no evidence of added benefit to the population that has not previously received anthracyclines (inappropriate comparator)[6].

At present, the use of double block anti-HER2 with pertuzumab plus trastuzumab is the recommended treatment in 1st line for patients with metastatic HER2+. So, we should be cautious applying efficacy results of T-DM1 to patients with previous exposure to pertuzumab before its widespread use (data not exist for other treatment options after pertuzumab due to the recent addition in the practice of this drug).

Safety

Serious adverse events occurred in 88 patients (18%) with lapatinib plus capecitabine and in 76 patients (15.5%) of T-DM1 group. The rate of grade 3-4 adverse events was higher in the group of lapatinib plus capecitabine (57.0% vs 40.8%). Diarrhea and palmoplantar erythrodysesthesia were the grade 3-4 events that occurred more frequently in the lapatinib plus capecitabine arm, and thrombocytopenia and elevated transaminases occurred to a greater extent in the T-DM1 arm. Most grade 3-4 adverse events occurred in the first two cycles of treatment with T-DM1. Data in patients previously treated with pertuzumab do not reveal problems of greater cardiotoxicity although a higher incidence of hypersensitivity reactions was found in this group. In both arms, these grade 3-4 adverse events were resolved by reducing the dose. Most deaths occurred in the study were attributed to disease progression (123 in the lapatinib plus capecitabine arm and 91 in the T-DM1)[5].

Economic assessment

T-DM1 has a cost per QALY of over 120,000 € (Table 2). Even fulfilling the End of Life criteria established by NICE, the inclusion of this drug would not be considered cost-effective, according to the most used international references[7]. The price of the drug for the Spanish NHS has not yet been established and the import price has been used in calculating the ICER. Drug cost would be the key factor in the sensitivity analysis and a 50% reduction in the price of the drug would place it close to the threshold of cost-effectiveness usually considered in our midst.

Table 2. *ICER*

Reference	Outcome	VARIABLE	Efficacy T-DM1	Efficacy Lap+Cap	Difference (IC95%)	Incremental cost	ICER (CI95%)
Sunil Verma. MD et. Al.	Primary	OS (median)	30.9 mo	25.1mo	5.8 mo	56.575.95 €	117.053.7 €/LYG
Sunil Verma. MD et. Al.	Primary	QALY*	18.2 mo	14.1 mo	4.1 mo	56.575.95 €	165.588.1 €/QALY

OS: Overall survival. QALY: Quality adjusted life year. LYG: life of year gained. Note: these results must be recalculated once the price is listed for the NHS

* Utilities pre and post-progression for both arms taken from NICE report on transtuzumab emtansine. See more details in full GENESIS report

Breast cancer is the most common cancer in women, with an incidence of 25,215 cases per year in Spain. We can assume therefore an incidence in our country than 25,000 new cases annually. Approximately 5% of cases are diagnosed in the metastatic phase[8], and globally is estimated that approximately 20% of patients receiving adjuvant therapy will progress to MBC each year, adding to the population with an initial diagnosis of metastases[9]. We also have patients who undergo rapid relapse (<6 months) and which are subsidiaries of treatment with T-DM1, 3.5%[10].

The decision to treat the MBC criteria included presence of expression of HER2, ER (estrogen receptor) and PR (progesterone receptor). Referring to HER2, is estimated to be expressed in approximately 15-20% of patients with breast cancer but a higher percentage of positivity in patients diagnosed metastatic stage is observed. In a report provided by the manufacturer is estimated that patients diagnosed metastatic stage show 29% of HER2 +. Of these patients, we can assume that two thirds can reach a 2nd line anti-HER2 treatment with good performance status.

According to the budget impact model used, a maximum of 1,218 patients / year and the budgetary impact throughout the Spanish state would be at € 70,490,850. These calculations are based on an assumption of 100% treatment of patients considered as candidates for treatment with T-DM1 in Spain. The actual impact will depend on market penetration and treatment of patients with other options (e.g. clinical trial).

Additional considerations

A major limitation of the trial is re-analysis of efficacy data done by revising the definition of visceral / non-visceral disease since it is one of the key data in the subgroup analysis and also one of the features used in the stratification of patients (T-DM1 showed no benefit in patients with non-visceral disease in the first analysis). The manufacturer provided additional analysis of PFS and OS in patients with visceral disease based on tumor assessments done by IRC (instead of the initial evaluations done at the centers) and by applying different definitions of visceral disease. This same effect was observed in subgroup analysis of the pivotal trial for pertuzumab.

In the initial analysis no advantage was found for T-DM1 in those patients without visceral involvement (n = 322). Although a subsequent re-analysis of the results of PFS in which the definition of visceral involvement was specified a significant benefit was shown in this subgroup. We believe that this approach introduces a high degree of uncertainty, which does not guarantee the benefit achieved for this subgroup of patients, for the following reasons:

A) The definition of visceral / non-visceral disease is one of the key data in the subgroup analysis and also one of the features used in the stratification of patients. If we change post-hoc one of the characteristics used for stratification of patients this can introduce significant imbalances in population subgroups compared, so that the result of the re-analysis may be due to the differences arising on the reallocation of patients and not the feature to be analyzed

To be certain that this re-analysis is acceptable we must show that the baseline characteristics of the new subgroups analyzed are comparable, since the homogeneous distribution guaranteed by stratified randomization is lost. These characteristics are not shown in the EPAR report nor indicate which have been shown to EMA.

B) The initial assessment of visceral and non-visceral involvement was at the discretion of the clinician. If there had been a clear bias classification would have produced an effect of regression to the mean that would not have generated differences in subgroup analysis. We think, though less orthodox from the methodological point of view, initial assessment is closer to what may occur in clinical practice and therefore gives us an indication of effectiveness rather than efficacy, which adds value.

C) The definition of visceral involvement is not clearly defined (in fact several re-analyses with different definitions are made) and has changed considerably in recent years so that, even accepting that the definition used in the re-analysis by the manufacturer is considered "gold standard", it is unlikely that this definition is applied directly and accurately in routine practice.

Conclusion - Therapeutic Positioning and conditions of use

Treatment of adult patients with unresectable locally advanced or metastatic HER2+ breast cancer who have previously received a taxane and trastuzumab separately or in combination. Patients must have received prior treatment for locally advanced or metastatic disease, or have expressed recurrence during adjuvant treatment or within six months of its completion. They must also meet the following criteria:

- ECOG 0-1
- HER2 + status defined as amplification IHC3+ or FISH≥2
- LVEF ≥ 50%
- Visceral disease

Not showing any of the following:

- Significant cardiac disease
- Neuropathy grade 3 or higher
- Symptomatic brain metastases or treated in the previous two months

References[b]

1. Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, et al. Group for Innovation, Assessment, Standardisation and Research in the Selection of Drugs (GENESIS) of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH). Support method for decision making in assessment and appraisal of medicines (MADRE). Version 4.0. Madrid: SEFH (ed.), 2013. ISBN: 978-84-695-7629-8. Available at: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/MADRE%204_0_Procedures%20manual_Dec_2013.pdf
2. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer (Version 3.2014). Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Accessed november 2014.
3. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cáncer (ABC2). Ann Oncol. 2014;25:1871–88.
4. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2012;367:1783-91.
5. European Medicines Agency. European Public Assessment Report, Kadcyla®. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002389/WC500158595.pdf. Accessed november 2014
6. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. IQWiG Reports – Commission No. A14-01 Trastuzumab emtansine – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Version 1.0 28 March 2014.
7. National Institute for Health and Cares Excellence. NICE Premeeting briefing Trastuzumab emtansine for treating HER2-positive, unresectable locally advanced or metastatic breast cancer after treatment with trastuzumab and a taxane. Available at https://www.nice.org.uk/Guidance/InDevelopment/GID-TAG350. Accessed november 2014.
8. Allemani C, Sant M, Weir HK, Richardson LC, Baili P, Storm H et al. Breast cancer survival in the US and Europe: a CONCORD high-resolution study. Int J Cancer. 2013;132:1170-81.
9. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2013;382:1021-8.
10. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005;353:1673-84.

[b] This is a summary of the most relevant references, the full list can be retrieved from the original drug evaluation report GENESIS-SEFH (Spanish): http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/GENESIS_SEFH/Trastuzumab-emtansina_Ca_mama_def_GENESIS-SEFH_11_2014.doc

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

COMUNICACIONES BREVES

Off-label and unlicensed utilization of drugs in a Brazilian pediatric hospital

Vanessa Pereira Gomes[1], Kédma Melo da Silva[1], Suely Oliveira Chagas[2] and Igor Rafael dos Santos Magalhães[1]

[1]Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Amazonas. [2]Instituto de Saúde da Criança do Amazonas, Manaus, Amazonas. Brazil.

Abstract
Aim: To describe the off-label and unlicensed utilization patterns of drugs in a Brazilian pediatric hospital.
Methods: The research consisted of a descriptive, prospective and cross-sectional study.
Results: A total of 1,158 medicines were prescribed for 320 patients, accounting for 65 different drugs. Regarding the classification of drug utilization, the majority of the drugs were prescribed as in-label (57.2%), followed by off-label (36.4%) and by unlicensed (6.3%). The prevalences of unlicensed and off-label utilization of drugs in the studied population were 20.9 and 77.8%, respectively. Polypharmacy was highly associated to both off-label and unlicensed regimen (OR 12.9; 95% CI 3.07-54.2 and OR 3.68; 95% CI 2.02-6.69, respectively) whereas preschool children were less prone to unlicensed prescription (OR 0.39; 95% CI 0.19-0.79). Sex and length of hospitalization were not related to these outcomes.
Conclusions: Further studies are necessary to verify the impact of this pattern on the occurrence of adverse drug events.

KEYWORDS
Off-label use; Drug prescription; Pharmacoepidemiology

Farm Hosp. 2015;**39(3)**:176-180

Utilización de medicamentos off-label y sin licencia en un hospital pediátrico de Brasil

Resumen
Objetivo: Describir los patrones de utilización de medicamentos off-label y sin licencia en un hospital pediátrico de Brasil.
Métodos: La investigación consistió en un estudio descriptivo, prospectivo y de corte transversal.
Resultados: Un total de 1.158 medicamentos fueron prescritos para 320 pacientes, que representan 65 fármacos diferentes. En cuanto a la clasificación de la utilización de medicamentos, la mayoría de los medicamentos fueron prescritos como en la ficha técnica (57,2%), seguido off-label (36,4%) y por sin licencia (6,3%). Las prevalencias de uso sin licencia y off-label de drogas en la población estudiada fueron 20,9 y 77,8%, respectivamente. La polifarmacia fue muy asociada a ambos off-label y el régimen sin licencia (OR 12,9; IC del 95%: 3,07 a 54,2 y OR 3,68; IC del 95%: 2,02 a 6,69, respectivamente), mientras que los niños en edad preescolar fueron menos propensos a prescripción sin licencia (OR 0,39; 95% CI 0,19-,79). El sexo y la duración de la hospitalización no estaban relacionadas con estos resultados.
Conclusiones: Son necesarios más estudios para verificar el impacto de este patrón en la ocurrencia de eventos adversos en los medicamentos.

PALABRAS CLAVE
Off-label; Prescripción de medicamentos; Farmacoepidemiología

Farm Hosp. 2015;**39(3)**:176-180

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: imagalhaes@ufam.edu.br (Igor Rafael dos Santos Magalhães).

Recibido el 5 de febrero de 2015; aceptado el 11 de marzo de 2015.
DOI: 10.7399/fh.2015.39.3.8472

Introduction

The utilization of drugs in children and teenagers has raised concerns for a long time. Due to several reasons, including ethical and economical questions reported in the literature, this group has been considered as "orphan therapeutic" owing to the lack of sufficient information to use several agents safely in this population. Although some changes have been seen some years ago, mainly related to the modifications in US and European legislation, this issue remains to catch the attention from the scientific community[1].

In this context, the terms off-label and unlicensed drug use have been reported to describe the patterns of drug utilization in the clinical practice. Unlicensed drug use may be considered as "the employment of a drug in lack of a product license". Off-label drug use is known as "the use of a marketed drug outside the term of the product license" and it is generally associated to differences in age, dose, route and indication[2]. On the other hand, the in-label or licensed drug use is supposed to be the utilization of a drug according to the terms of license granted by the regulatory agency.

Several studies have described the profile of unlicensed and off-label utilization in children, especially in the developed world[3-5]. However, some Brazilian reports also have been published lately[6-8]. On the other hand, none article investigating this issue regarding pediatric patients from the northern region of Brazil, which present single clinical and epidemiological features, has been found in the literature. Therefore, this article aimed to describe the off-label and unlicensed utilization patterns of drugs in a Brazilian pediatric hospital in order to identify factors associated with this phenomenon, and to compare the obtained results with other studies.

Methods

Setting and study design

The research consisted of a descriptive, prospective and cross-sectional study conducted in a reference pediatric hospital located in Manaus, northern Brazil. This health unit has 127 beds and an occupancy rate of 75-95% depending on the ward. Data collection was carried out between September 2012 – February 2013 and involved examination of prescriptions and medical records received at the hospital pharmacy.

Sample size calculation was done to achieve a number of patients sufficient to represent the studied population. Therefore, the prevalence of unlicensed and off-label utilization of drugs in a pediatric ward observed in another Brazilian report was taken as reference with an estimate error and confidence interval of 5 and 95%, respectively[6]. After calculations, the required number of samples in this study was 319.

Simple random sampling was chosen to select eligible patients and the following criteria were adopted in order to permit the comparison with other reports published in the literature: solely patients with prescribed drugs were eligible; only one prescription was selected for each patient; electrolytes, hemoderivatives, oxygen therapy and parenteral nutrition were not considered[3,9]. In addition, prescriptions from the first hospitalization day and from patients below the age of two years and from the intensive care unit were not included in the study[7,8].

The demographic data collected included age and sex whereas the clinical data comprised weight, the number of bed days, and the diagnosis or reason for the hospitalization. The following information regarding drug use was gathered: drug name, dosage, frequency, form and route of administration. Prior to the beginning, the study protocol was approved by the Research Ethics Committee from the Universidade Federal do Amazonas (CAAE number 02382912.5.0000.5020).

Classification

Age was stratified in pre-scholars (2 - 7 years), scholars (8 - 10 years), pre-adolescent (11 - 12 years) and adolescent (13 - 18 years) whereas diagnosis or reason for the hospitalization were categorized according to the International Classification of Diseases (ICD-9).

All drugs were categorized according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system and differentiated to the second level of the ATC code and classification of drug utilization in unlicensed, off-label or in-label was achieved after consulting the Brazilian National Formulary (BNF), which was considered the reference document and contains the approved pediatric uses issued by the Brazilian regulatory agency.

Summarizing, the following conditions were considered unlicensed utilization: drug imported or not approved by the regulatory agency; drug contraindicated to children or teenagers; drug not evaluated in children regarding safety and efficacy; drug preparation obtained from a modified licensed medicine. On the other hand, off-label usage comprised the prescription of drugs outside the terms of the product license concerning age, dose, frequency, form and route of administration[6]. The classification was carried out independently by two examiners and by a third one for arbitration when discrepancies arose.

Finally, the prevalence was defined as the number of individuals who received at least one off-label or unlicensed prescribed drug in one hundred hospitalized patients[6,7].

Statistical analysis

Descriptive analysis was carried out to demonstrate continuous variables. Binary logistic regression was applied to verify the probability of receiving at least one

unlicensed or off-label drug with possible predictors. All analyses were performed using the statistical software STATA (version 11.2).

Results

A total of 320 patients were included in the study. Of them, 171 were male (53.4%). In relation to the age, the range was 28 months to 14 years with mean and median ages of 5.3 and 5.0 years, respectively. The pre-scholar category had more counts than the others (268/83.7%). The weight varied from 4.4 to 86.3 Kg with mean and median weight of 20.0 and 17.6 Kg, respectively.

The respiratory diseases group was the most common reason for hospitalization (508/43.8%). Among them, pneumonia was the major diagnosis observed in this study. In relation, to the number of bed days, the range was 2-24 days with mean and median of 3.7 and 3.0 days, respectively.

A total of 1,158 medicines were prescribed for 320 patients, accounting for 65 different drugs. These patients utilized mean and median of 3.6 and 3.0 drugs, respectively, with the range varying from 1 to 8 drugs. The most prescribed ATC group was the N02 – analgesics (25.9%), followed by the J01 – systemic antibacterials (24.7%) and by the A03 – drugs for functional gastrointestinal disorders (14.9%).

The non-steroidal anti-inflammatory drug metamizole was the most used and prescribed for 90.0% of the patients studied, followed by metoclopramide (37.5%) and fenoterol (33.7%). Additionally, the intravenous route of administration was the most employed (74.0%).

Regarding the classification of drug utilization, the majority of the drugs were prescribed as in-label (57.2%), followed by off-label usage (36.4%) and by unlicensed employment (6.3%). Fenoterol, ceftriaxone and metamizole were the most commonly prescribed off-label drugs whereas ranitidine, omeprazole and captopril were the most used in unlicensed manner (Table 1).

Dosage and frequency of administration were mainly related to the off-label prescription (41.5 and 37.4, respectively). In relation to unlicensed usage, the conditions "drug contraindicated to children or teenagers" and "drug not evaluated in children regarding safety and efficacy" were more reported (56.2 and 34.2%, respectively) (Table 2).

Polypharmacy was highly associated to both off-label and unlicensed regimen (OR 12.9; 95% CI 3.07-54.2 and OR 3.68; 95% CI 2.02-6.69, respectively) whereas preschool children were less prone to unlicensed prescription (OR 0.39; 95% CI 0.19-0.79). Sex and length of hospitalization were not related to these outcomes (Table 3). The prevalence of unlicensed and off-label utilization of drugs in the studied population was 20.9 and 77.8%, respectively.

Discussion

This observational study attempted to describe the profile the utilization of drugs in unlicensed and off-label way in a pediatric hospital from the northern Brazil. The high utilization of metamizole both in licensed and off-label manner in this unit demands special attention due to the severe adverse events attributed to this drug, which is no longer admitted in USA, UK, Denmark and

Table 1. *Profile of drug utilization (n = 1158)*

Drug classification	Number of prescriptions (%)	Most frequent drugs
Licensed	57.2	Metamizole > metoclopramide > benzylpenicilline
Unlicensed	6.3	Ranitidine > omeprazole > captopril
Off-label	36.4	Fenoterol > ceftriaxone > metamizole

Table 2. *Drug prescriptions in each unlicensed and off-label cathegories*

Drug classification	Number of prescriptions (%)	Most frequent drugs
Unlicensed (n = 73)		
Drug contraindicated to children or teenagers	56.2	Ranitidine
Drug not evaluated in children regarding safety and efficacy	34.2	Omeprazole
Others	9.6	-
Off-label (n = 421)		
Dosage	41.5	Methamizole
Frequency	37.4	Ceftriaxone
Others	21.1	-

Table 3. *Predictors for receiving at least one unlicensed and off-label*

Predictors for receiving an unlicensed drug	OR (95% CI)	p value
Sex		
Male (reference)	-	-
Female	0.80 (0.45-1.43)	0.46
Age		
2 – 7 years	0.39 (0.19-0.79)	0.00*
8 ≥ 18 years (reference)	-	-
Days of hospitalization		
1 – 6 days (reference)	-	-
≥ 7 days	1.43 (0.56-3.60)	0.44
Occurrence of polypharmacy		
Yes	3.68 (2.02-6.69)	0.00*
No (reference)	-	-
Predictors for receiving an off-label drug		
Sex		
Male (reference)	-	-
Female	0.95 (0.54-1.67)	0.87
Age		
2 – 7 years	1.46 (0.70-3.00)	0.30
8 ≥ 18 years	-	
Days of hospitalization		
1 – 6 days (reference)	-	-
≥ 7 days	1.48 (0.47-4.64)	0.49
Occurrence of polypharmacy		
Yes	12.9 (3.07-54.2)	0.00*
No (reference)	-	-

*Statistically significant result ($p < 0.05$). OR: odds ratio; CI: confidence interval.

Sweden, but is approved and used in many European countries, such as Germany and Spain[10]. This observation was already performed in another Brazilian study some years ago although lower rates were seen[6].

The rates of unlicensed and off-label prescriptions observed in this study were high and are in good agreement with those reported in other recent papers[11,12]. Furthermore, the reasons for off-label and unlicensed utilization were similar to the observed in other studies, in which dosage and frequency of administration are more associated to the off-label prescription whereas drug contraindication and lack of appropriate knowledge for use in children are more implicated to the unlicensed[5,6,13].

Logistic regression analysis was conducted to identify possible predictors related to the occurrence of unlicensed and off-label prescription. The analyses indicated that the prevalence of unlicensed and off-label use were associated with a polytherapy regimen (utilization of five or more drugs), corroborating other studies[12]. Interestingly, children from the preschool category were less likely to receive unlicensed drugs. However, the increase of use of at least unlicensed drug with age was already observed in another Brazilian report[6].

The conclusions of this study are limited owing to some reasons. First, there are some discrepancies regarding the definitions of unlicensed and off-label drugs between different studies, which may impair comparisons[14]. Second, the association of the prescription of unlicensed and off-label drugs and the occurrence of adverse drug reactions (ADRs) was not verified due to practical difficulties in the field. This result would be an important contribution to the current discussion debating whether this phenomenon is a significant risk factor to the emergence of ADRs[15].

Acknowledgements

Vanessa Pereira Gomes and Kédma Melo da Silva were recipient of Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas (FAPEAM) and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) scholarships, respectively.

Bibliography

1. Laughon MM, Benjamin DK, Capparelli EV, Kearns GL, Berezny K, Paul IM. Innovative clinical trial design for pediatric therapeutics. Expert Rev Clin Pharmacol. 2011; 4: 643-52.
2. Neubert A, Felisi M, Bonifazi A, Manfredi C, Wong ICK, Ceci A. Off-label and unlicensed use of medicines for children. Pharmaceut Policy Law. 2009; 11: 41-9.
3. Jong GW, van der Linden PD, Bakker EM, N. van der Lely N, Eland IA, Stricker BHC. Unlicensed and off-label drug use in a paediatric ward of a general hospital in the Netherlands. Eur J Clin Pharmacol. 2002; 58: 293-7.
4. Sturkenboom M, Felisi M, Manfredi C, Neubert A, Cantarutti L, Padula R. Paediatric status and off-label use of drugs in children in Italy, United Kingdom and the Netherlands. Pharmaceut Policy Law. 2009; 11: 51-9.
5. Ballard CDJ, Peterson GM, Thompson AJ, Beggs SA. Off-label use of medicines in paediatric inpatients at an Australian teaching hospital. J Paediatr Child Health. 2012; 49: 38-42.
6. Santos DB, Clavenna A, Bonati M, Coelho HLL. Off-label and unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. Eur J Clin Pharmacol. 2008; 64: 1111-8.
7. Dos Santos L, Heineck I. Drug utilization study in pediatric prescriptions of a university hospital in southern Brazil: off-label, unlicensed and high-alert medications. Farm Hosp. 2012; 36: 180-6.
8. Ferreira LA, Ibiapina CC, Machado MGP, Fagundes EDT. Alta prevalência de prescrições de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira. Rev Assoc Med Bras. 2012; 58: 82-7.
9. Hsien L, Breddemann A, Frobel A-K, Heusch A, Schmidt KG, Läer S. Off-label drug use among hospitalised children: identifying areas with the highest need for research. Pharm World Sci. 2008; 30: 497-502.
10. Huber M, Andersohn F, Sarganas G, Bronder E, Klimpel A, Thomae M. Metamizole-induced agranulocytosis revisited: results from the prospective Berlin Case–Control Surveillance Study. Eur J Clin Pharmacol. 2015; 71: 219-27.
11. Khdour MR, Hallak HO, Alayasa KSA, AlShahed QN, Hawwa AF, McElnay JC. Extent and nature of unlicensed and off-label medicine use in hospitalised children in Palestine. Int J Clin Pharm. 2011; 33: 650-5.
12. Lee JL, Redzuan AM, Shah NM. Unlicensed and off-label use of medicines in children admitted to the intensive care units of a hospital in Malaysia. Int J Clin Pharm. 2013; 35: 1025-9.
13. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. Eur J Pediatr. 2005; 164: 552-8.
14. Bellis JR, Kirkham JJ, Nunn AJ, Pirmohamed M. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a prospective cohort study of unplanned admissions to paediatric hospital. Br J Clin Pharmacol. 2013; 77: 545-53.
15. Mason J, Pirmohamed M, Nunn T. Off-label and unlicensed medicine use and adverse drug reactions in children: a narrative review of the literature. Eur J Clin Pharmacol. 2012; 68: 21-8.

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

COMUNICACIONES BREVES

Nab-Paclitaxel asociado a gemcitabina en el tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico: experiencia de uso

Elena Ferris Villanueva[1], Mónica Martínez Penella[2], Pablo Cerezuela Fuentes[3], Rocío Guerrero Bautista[1], Andrés García Márquez[1] y María Del Carmen Mira Sirvent[2]

[1]Servicio de Farmacia. Residente Farmacia Hospitalaria. Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena. [2]Servicio de Farmacia. Farmacéutica Especialista Adjunta. Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena. [3]Servicio de Oncología. Facultativos Especialista Oncología. Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena. España.

Resumen

Objetivo: Describir los resultados obtenidos en el uso de *nab*-paclitaxel y gemcitabina en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastático.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo. Se seleccionaron pacientes en tratamiento con *nab*-paclitaxel asociado a gemcitabina entre enero 2013 y enero 2014. Se recogieron datos demográficos y clínicos.

Resultados: Se incluyeron 15 pacientes (edad media: 59,4 ± 10,3 años). Todos ellos recibieron la combinación de *nab*-paclitaxel y gemcitabina en primera línea para la enfermedad metastásica. Nueve recibieron tratamiento adyuvante antes de que la enfermedad fuera metastásica, siendo la media de líneas de tratamiento previamente al uso de la combinación de 1,1. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 5,6 meses (IC 95%: 4,44 - 8,03). Sólo dos pacientes suspendieron el tratamiento por toxicidad.

Conclusiones: El tratamiento con *nab*-paclitaxel y gemcitabina en nuestros pacientes ha resultado en una supervivencia libre de progresión similar a la de los ensayos clínicos publicados, presentando además una buena tolerancia

PALABRAS CLAVE
Nab-paclitaxel; Gemcitabina; Adenocarcinoma de páncreas; Abraxane

Nab-Paclitaxel plus gemcitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: experience of use

Abstract

Objective: To evaluate the results obtained with the combined use of *nab*-paclitaxel and gemcitabine in the treatment of patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma.

Materials and methods: Retrospective observational study. Patients treated with *nab*-paclitaxel and gemcitabine between January of 2013 and January of 2014 were selected. Demographical and clinical data were gathered.

Results: 15 patients (mean age 59,4 ± 10,3 years) were included. All patients received the combination of *nab*-paclitaxel and gemcitabine in first-line metastatic disease. Nine received adjuvant treatment before the disease was metastatic. The median progression-free survival rate with combined *nab*-paclitaxel and gemcitabine was 5,6 months (95% CI: 4,44 - 8,03). In two patients the treatment was stopped due to toxicity.

Conclusions: The treatment with *nab*-paclitaxel and gemcitabine in our patients resulted in progression-free survival rates similar to those published in clinical trials with good treatment tolerability.

KEYWORDS
Pancreatic adenocarcinoma; Gemcitabine; Abraxane; Nab-paclitaxel

Farm Hosp. 2015;**39(3)**:181-185

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: elefevi@msn.com (Elena Ferris Villanueva).

Recibido el 10 de diciembre de 2014; aceptado el 11 de marzo de 2015.

DOI: 10.7399/fh.2015.39.3.8517

Introducción

El adenocarcinoma de páncreas (APC) constituye una de las enfermedades más agresivas representando un importante problema de salud desde principios del siglo XXI[1]. Su alta tasa de mortalidad refleja un diagnóstico tardío, la presencia de metástasis precoces y una mala respuesta a los tratamientos disponibles[2]. Ocupa la cuarta posición en causas de muerte asociadas al cáncer en Europa y Estados Unidos[1]. Entre los síntomas iniciales destacan la aparición de diabetes, ictericia indolora, dolor abdominal, pérdida de peso o desarrollo de trombosis venosa profunda[3,4]. En estadios iniciales, potencialmente resecables, la resección quirúrgica puede constituir para algunos pacientes un procedimiento curativo; sin embargo, la mayoría de los pacientes no son candidatos a una cirugía con intención radical y, cuando se realiza, desarrollan metástasis poco tiempo después de la intervención[2].

Del arsenal terapéutico disponible en oncología, los taxanos (paclitaxel y docetaxel) destacan por ser fármacos ampliamente utilizados[5]. Debido a la escasa solubilidad acuosa de paclitaxel, es necesario el uso de agentes vehiculizantes como el aceite de ricino polioxietilado (Cremophor®) y el etanol[5,6]. Sin embargo, el uso de Cremophor® se asocia al desarrollo de neurotoxicidad y reacciones de hipersensibildiad, requiriendo premedicación con antihistamínicos y esteroides, para evitar ésta última[5-7].

Con el fin de aumentar la biodisponibilidad y el índice de penetración en el tumor, se han diseñado diversas formulaciones novedosas en base a la nanotecnología (nanopartículas a base de albúmina, liposomas y nanopartículas poliméricas)[5]. Paclitaxel unido a nanopartículas de albúmina (*nab*-paclitaxel; Abraxane®) es una fórmula innovadora que aporta varias ventajas sobre el empleo de Cremophor®: un menor tiempo de administración, que resulte innecesario la premedicación con esteroides al carecer de reacciones de hipersensibilidad, evita las micelas de Cremophor® que secuestran el paclitaxel en el suero disminuyendo su biodisponibilidad, y la interacción con los receptores de albúmina de la matriz extracelular consigue una mayor concentración de paclitaxel dentro de la célula tumoral[8].

En la actualidad, *nab*-paclitaxel en combinación con gemcitabina está indicado en el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con APC metastásico, habiendo demostrado mejorar la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en comparación con gemcitabina en monoterapia[9].

El objetivo de este estudio es describir nuestra experiencia en el uso de *nab*-paclitaxel asociado a gemcitabina en el tratamiento del cáncer de páncreas metastático y los resultados obtenidos con dicha terapia, tanto a nivel de efectividad como de toxicidad.

Método

Estudio retrospectivo observacional de pacientes diagnosticados de APC metastásico tratados con *nab*-paclitaxel asociado a gemcitabina (dosis de *nab*-paclitaxel de 125 mg/m^2 vía intravenosa y 1000 mg/m^2 vía intravenosa de gemcitabina los días 1, 8 y 15 cada ciclo, en ciclos de 28 días) en un hospital de tercer nivel asistencial entre enero de 2013 y enero de 2014. Se diseñó una base de datos donde se recogieron datos demográficos (sexo, edad) y clínicos (diagnóstico, estado funcional -ECOG-, estadio, localización de las metástasis, líneas de quimioterapia previas, fecha del diagnóstico, fecha de inicio de tratamiento, ciclos recibidos, fecha de progresión, motivos de reducción de dosis o supresión, CA 19.9, efectos adversos y grado de toxicidad según NCI (CTCAE v.4)[10]). La variable principal utilizada para la evaluación de la efectividad del tratamiento fue la SLP definida como el tiempo transcurrido desde la fecha de inicio del tratamiento con *nab*-paclitaxel y gemcitabina hasta la fecha en la que el médico determina que la enfermedad ha progresado o la fecha en la que el paciente fallece por cualquier causa (lo que ocurra antes). Con el objetivo de estandarizar los criterios de respuesta se utilizó el sistema RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)[11]. Los datos fueron obtenidos del programa de prescripción electrónica oncológico Oncofarm® y de la historia clínica mediante la aplicación informática Selene®. Para el tratamiento estadístico de los datos se empleó el programa SPSS statistics® v.20. Se obtuvieron la media y la desviación estándar de las variables cuantitativas y la frecuencia (porcentaje) para las variables cualitativas, y se calculó la mediana de SLP de los pacientes mediante la metodología de Kaplan-Meier. Las curvas de SLP se compararon con el test de Log-Rank, considerando como diferencia significativa un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Se incluyó un total de 15 pacientes, 6 eran hombres y 9 eran mujeres, todos diagnosticados de cáncer de páncreas en estadio IV (Tabla 1) y tratados con la combinación de *nab*-paclitaxel y gemcitabina. La edad media fue de 59,4 ± 10,3 años. Todos los pacientes presentaban metástasis (hepáticas -40%- y pulmonares -26%-). En cuanto al estado general al inicio del tratamiento, todos presentaban ECOG ≤ 2 (0-1: 86,7%, ECOG 2: 13,3%).

Todos los pacientes recibieron la combinación en primera línea para la enfermedad metastásica, tres de los cuales fueron aprobados como tratamiento fuera de ficha técnica ya que su uso en primera línea se solicitó antes de su aprobación por la EMA para esta indicación. Nueve recibieron tratamiento adyuvante antes de que la enfermedad fuera metastásica, siendo la media de líneas de tratamiento recibidas previamente de 1,1. De estos pacientes todos, excepto uno, recibieron previamente

Tabla 1

Paciente	Edad (años)	Fecha de diagnóstico	Fecha inicio Nab-paclitaxel + gemcitabina	Nº líneas anteriores	Tratamiento previo	Duración de tratamiento (meses)	Efectos adversos
1	62	Nov-10	En-13	1	Gemcitabina monoterapia	6	Artralgias, neuropatía
2	47	En-13	Jun-13	2	Gemcitabina + Capecitabina	5	Neutropenia, neuropatía
3	66	Abr-13	Jun-13	1	Gemcitabina + capecitabina	11	
4	70	Abr-12	May-13	1	Gemcitabina monoterapia	1	Artralgias
5	44	Abr-11	Jun-13	1	5-fluorouracilo	12	Astenia, estreñimiento, artralgias, neuropatía
6	77	May-13	Nov-13	1	Gemcitabina monoterapia	7	Astenia, náuseas
7	56	Oct-13	Oct-13	0		3	Estreñimiento, náuseas, astenia
8	54	Feb-12	Nov-13	1	Gemcitabina + capecitabina	11	Diarrea, astenia, artralgias
9	46	Mar-13	Mar-13	0		8	Diarrea, vómitos
10	61	Abr-10	Oct-13	1	Gemcitabina + capecitabina	5	Náuseas, fiebre
11	75	Nov-13	Nov-13	0		7	Neutropenia, astenia, náuseas, vómitos, artralgias
12	53	Mar-13	Mar-13	0		5	Estreñimiento, astenia, sequedad cutánea, artralgias, neuropatía
13	65	Sep-13	Sep-13	0		3	
14	48	Sep-11	Jul-13	1	Gemcitabina + capecitabina	3	Neuropatía, náuseas, vómitos
15	68	Jun-13	Jun-13	0		7	Dolor abdominal, astenia, neutropenia, diarreas

gemcitabina, bien en monoterapia (n=3) o asociado a otro fármaco (capecitabina) (n=5). La mediana de SLP de todos los pacientes fue de 5,6 meses (IC 95%: 4,4 -8,03) (Fig. 1). En diez pacientes se suspendió el tratamiento por progresión de la enfermedad, en dos pacientes por mala tolerancia al esquema, otros dos pacientes seguían en tratamiento en el momento de cerrar el estudio, con una SLP de 11 y 8 meses, respectivamente; y un paciente falleció sin completar el primer ciclo.

En relación a la seguridad del tratamiento, los efectos adversos más frecuentes fueron alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, estreñimiento o diarrea, en un 93,3% de los pacientes), neutropenia (86,6%), astenia (46,6%), artralgias (40%), neuropatía periférica (33,3%), y sequedad cutánea (6,6%). La mayoría de éstos fueron grado 1-2 (Tabla 2). En dos casos se suspendió el tratamiento: un paciente por toxicidad digestiva, con diarrea grado 2 y emesis grado 2, tras una media de

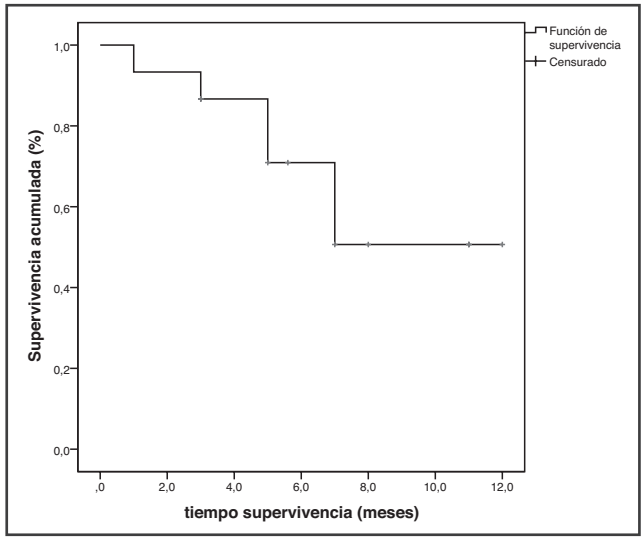


Figura 1.

Tabla 2

Reacciones adversas (CTCAE.v4)		
Efecto adverso	Número de pacientes	%
Náuseas		
Grado 1	4	26.6
Grado 2	1	6.6
Grado 3	0	
Grado 4	0	
Vómitos		
Grado 1	2	13.3
Grado 2	1	6.6
Grado 3	0	
Grado 4	0	
Diarrea/Estreñimiento		
Grado 1	5	33.3
Grado 2	1	6.6
Grado 3	0	
Grado 4	0	
Astenia		
Grado 1	7	46.6
Grado 2	0	
Grado 3	0	
Grado 4	0	
Artralgias		
Grado 1	6	40
Grado 2	0	
Grado 3	0	
Grado 4	0	
Neuropatía periférica		
Grado 1	4	26.6
Grado 2	0	
Grado 3	1	6.6
Grado 4	0	
Neutropenia		
Grado 1	7	46.6
Grado 2	2	13.3
Grado 3	4	26.6
Grado 4	0	
Sequedad cutánea		
Grado 1	1	6.6
Grado 2	0	
Grado 3	0	
Grado 4	0	

7 meses de tratamiento, y un paciente por neurotoxicidad grado 3, tras 5 meses de tratamiento.

Discusión

El APC metastático es uno de los tumores más agresivos con limitadas opciones de tratamiento. El uso de gemcitabina en monoterapia ha sido el tratamiento habitual durante varias décadas[12]. La adición de erlotinib aumenta discretamente la mediana de SG de 5,9 a 6.2 meses[13], aunque su uso no ha sido claramente aceptado en la práctica clínica habitual debido, además, a la aparición de toxicidad precoz (rash, diarrea)[13,14].

Conroy *et al.*[15] demostraron en un estudio prospectivo y aleatorizado de 342 pacientes con APC metastásico que el esquema FOLFIRINOX (combinación de 5-FU, oxaliplatino e irinotecan), incrementaba la mediana de SG de 6,8 a 11,1 meses comparado con gemcitabina en monoterapia (HR=0,57, IC95% 0,45-0,73). No obstante, dicho esquema aumenta la toxicidad hematológica y gastrointestinal, y además, el ensayo excluye a pacientes con ECOG 2 o > 75 años[15]. Por este motivo, actualmente, una buena parte de los pacientes son tratados con regímenes que incluyen gemcitabina[16,17].

Nab-paclitaxel es una formulación de nanopartículas de paclitaxel unido a albúmina que ha demostrado recientemente mejoras significativas en la supervivencia de los pacientes con APC metastásico cuando se combina con gemcitabina. El estudio MPACT de Von Hoff et al[18], realizado en 861 pacientes, demostró que el uso de la combinación de *nab*-paclitaxel y gemcitabina incrementaba la mediana de SG de 6,7 a 8,5 meses y la mediana de SLP de 3,7 a 5,5 meses, con respecto a gemcitabina en monoterapia. Es de destacar que en este ensayo, un 10% de los pacientes eran ≥ 75 años y un 8% presentaban un ECOG 2. En nuestro estudio, la mediana de SLP fue de 5,6 meses, muy similar a la obtenida en el estudio de Von Hoff.

Respecto a los efectos adversos observados en nuestros pacientes el más frecuente ha sido la toxicidad gastrointestinal, 93,3%, manifestada con diarrea o estreñimiento, náuseas y vómitos. Estos efectos adversos fueron generalmente bien tolerados en los pacientes de nuestro estudio, salvo en dos de los 15 pacientes analizados (13,3%) que obligó a suspender el tratamiento, no obstante los síntomas gastrointestinales también podrían deberse, al menos en parte, a la progresión de la enfermedad, o a los síntomas asociados a la enfermedad.

El perfil de toxicidad presentado por los pacientes tratados en nuestro estudio no difiere del comunicado previamente, siendo los efectos secundarios más frecuentes la diarrea o el estreñimiento, las náuseas y vómitos, la neutropenia, las artralgias y la neuropatía. No obstante, cabe destacar que la intensidad de los mismos fue algo inferior en nuestro ensayo, destacando la menor aparición de efectos hematológicos graves (grado 3), pudiendo estar relacionado este hecho con el uso de factores estimulantes de colonias en la mayoría de estos pacientes.

Como limitaciones de este estudio pueden mencionarse el número de pacientes y su carácter retrospectivo, que impide obtener otra información, como la medición de la calidad de vida durante el tratamiento combinado. Por otro lado, la heterogenicidad de los regimenes de tratamiento utilizados en los pacientes de este estudio,

y el escaso tiempo de observación no permite obtener datos de supervivencia global.

Como conclusión, podemos decir que el tratamiento con *nab*-paclitaxel y gemcitabina en nuestra experiencia resultó en una SLP similar a la obtenida en el ensayo clínico pivotal. El perfil de efectos adversos observado no difiere al publicado ni al descrito en ficha técnica, por lo que consideramos que es una opción generalmente bien tolerada en pacientes con cáncer de páncreas que han progresado al tratamiento adyuvante o reciben el tratamiento en primera línea metastásica.

Bibliografía

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin. 2013;63(1):11-30.
2. Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, Rouiger P. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012;23(Supl 7):vii33-vii40.
3. Watanabe I, Sasaki S, Konishi M, Nakagohri T, Inoue K, Oda T, et al. Onset symptoms and tumor locations as prognostic factors of pancreatic cancer. Pancreas 2004;28:160-5.
4. Khorana AA, Fine RL. Pancreatic cancer and thromboembolic disease. Lancet Oncol. 2004;5:655-63.
5. Chiorean EG, Von Hoff DD. Taxanes: impact on pancreatic cancer. Anticancer Drugs. 2014 May;25(5):584-92.
6. Robinson DM, Keating GM. Albumin-bound paclitaxel: in metastatic breast cancer. Drugs. 2006;66(7):941-8.
7. Ma WW, Hidalgo M. The winning formulation: the development of paclitaxel in pancreatic cancer. Clin Cancer Res. 2013;19(20):5572-9.
8. Desai N, Trieu V, Yao Z, Louie C, Ci S, Yang A, et al. Increased antitumor activity, intratumor paclitaxel concentrations, and endothelial cell transport of cremophor-free, albumin-bound paclitaxel, ABI-007, compared with cremophor-based paclitaxel. Clin Cancer Res. 2006;12(4):1317-24.
9. Ficha técnica Abraxane® (nab-paclitaxel). Última actualización 11 enero 2013. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000778/WC500020435.pdf
10. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0; Mayo 2009, (acceso Septiembre 2014). Disponible en: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-.5x11.pdf
11. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst. 2000;92:205-16.
12. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol. 1997;15:2403–13.
13. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol. 2007;25:1960-6.
14. Miksad RA, Schnipper L, Goldstein M. Does a statistically significant survival benefit of erlotinib plus gemcitabine for advanced pancreatic cancer translate into clinical significance and value? J Clin Oncol. 2007;25:4506-7.
15. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med. 2011;364(19):1817-25.
16. Bendell JCBS, Green MR, Willey J, Lemke KE, Marshall J. Immediate impact of the FOLFIRINOX phase III data reported at the 2010 ASCO Annual Meeting on prescribing plans of American oncology physicians for patients with metastatic pancreas cancer (MPC). J Clin Oncol. 2011;29 (Suppl 4;Abstract 286).
17. Gill S, Ho MY, Kennecke HF, Renouf DJ, Cheung WY, Lim HJ. Defining eligibility of FOLFIRINOX for the first-line metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPC) in the province of the British Columbia: a population based retrospective study. J Clin Oncol. 2012;30(15):e14588.
18. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. N Engl J Med. 2013;369(18):1691-703.

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

Desenlace fatal por administración subcutanea de Peg-Interferon α2b en paciente VHC en biterapia

Fatal Outcome for subcutaneous administration of Pegylated IFN alpha 2b in a man with Chronic C hepatitis under treatment with traditional bitherapy

Introducción

Previamente a la utilización de los agentes antivirales directos, el tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C (VHC) genotipo 1 se basaba en la asociación Peg-Interferon (P-INF) α2a ó α2b y ribavirina (RBV), combinación no exenta de reacciones adversas[1,2]. Las más frecuentes y graves (>1/10) son las de tipo hematológico (anemia, neutropenia y trombocitopenia)[1,2], pero también se han descrito reacciones psiquiátricas, desarrollo de infecciones virales, síndrome pseudogripal, miopatías, empeoramiento de enfermedades autoinmunes, erupciones cutáneas y reacción e inflamación en la zona de inyección[3,4]. Esta última se ha documentado en un 22% de casos con P-INF α2a subcutáneo[3] y en un porcentaje variable (23-62%) con P-INF α2b subcutáneo[4]. Además, un 2-3% de pacientes experimentaron dolor en el lugar de inyección con P-INF α2b[4]. En menos del 1% de casos tratados con P-INF se producen reacciones adversas relacionadas con su administración que ponen en peligro la vida del paciente (sepsis, necrosis, absceso)[3,4].

La aparición reciente de inhibidores de la proteasa (IPs) del VHC genotipo 1 de acción directa, activos vía oral, presentan una alternativa terapéutica a la biterapia con INF y RBV[5,6]. La adición de IPs de primera generación a la biterapia no sólo se asocia con un incremento de respuesta viral sostenida (RVS) (60-75%) sino también con un incremento de reacciones adversas: anemia y disgeusia con boceprevir; y rash y síntomas anorrectales con telaprevir[5,6]. Los nuevos antivirales (simeprevir, sofosbuvir y daclatasvir) presentan un perfil de seguridad favorable, mejores tasas de RVS y tratamientos de menor duración, permitiendo la utilización de pautas libres de INF[6]. En este sentido resultan especialmente beneficiosos en pacientes de peor pronóstico (*null responders*, cirróticos, transplantados) dado que en estos casos los tratamientos basados en P-INF presentan moderadas tasas de eficacia y gran cantidad de efectos adversos[6].

Describimos el caso de un paciente con VHC que tras cinco semanas de tratamiento falleció como consecuencia de las complicaciones por la administración subcutánea de P-INF α2b.

Descripción del caso

Varón de 50 años con 80 Kg de peso, no ADPV, diagnosticado de hepatopatía crónica por VHC (genotipo 1a, polimorfismo IL-B28 CC), fibrosis grado F4 (Fibroscan 36,8 KPa), carga viral (CV) 14.440 UI RNA/ml, con datos de hipertensión portal, probable esteatohepatitis de origen mixto, *Child* A5 y elevación de alfafetoproteína. Entre sus antecedentes destacan hemocromatosis (mutación H63D en heterocigosis) con sobrecarga férrica controlada mediante realización de sangrías, diabetes ***mellitus*** tipo II en tratamiento con insulina y metformina, esofagitis grado A con presencia de pequeño cordón varicoso y ansiedad. En los datos analíticos se objetivan los siguientes valores: Hemoglobina 13,2 g/dl, Hematocrito 39,3%, Leucocitos 6070, Plaquetas 90000, INR 1,04, Creatinina 0,9 mg/dl, Bilirrubina total 1,4 mg/dl, Albúmina 3,1 g/dl, ASAT 106 UI/L, ALAT 108 UI/L, Fosfatasa alcalina 144 UI/L, Gamma-GT 553 UI/L y un índice MELD (*Model for End Stage Liver Disease*) de 8.

Respondedor nulo a IFN en monoterapia y posteriormente a P-INF asociado a RBV por lo que es candidato a triple terapia con boceprevir. Inicia *lead in* con RBV oral 1000 mg/día y P-INF α2b subcutáneo 120 mcg/semana. No superó la fase de *lead in* (CV=33.680 UI RNA/ml), por lo que se suspendió el tratamiento a la 5ª semana, sin haber iniciado boceprevir.

Tras la última inyección de P-INF α2b el paciente acudió a urgencias objetivando hematoma y dolor local en la cara anterior del muslo derecho con aumento de volumen y temperatura local, y dolor al mover la cadera derecha, administrándose analgésicos y antibióticos (amoxicilina-clavulánico 1g/62,5mg/8 horas oral). Dos días después regresó a urgencias presentando impotencia funcional y sensación distérmica. Mediante ecografía se visualizó una imagen hipoecogénica ovoidea de 21x19x9 mm. Posteriormente se realizó una tomografía axial computarizada que mostró imagen compatible con infección de partes blandas, así como un absceso en el espesor del musculo abductor largo del muslo derecho que se extendía inferiormente entre el compartimento

anterior y medio del mismo. Se trató con antibióticos (piperacilina/tazobactam 4g/0,5g/8 horas y daptomicina 500mg/24 horas intravenosos, durante 3 días) y se realizó desbridamiento quirúrgico. Tras una cirugía con complicaciones, el paciente no evolucionó favorablemente por lo que ingresó en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

En UCI presentó shock séptico complicado con síndrome de disfunción multiorgánica. En los cultivos del absceso muscular se aisló *Staphylococcus aureus* meticilin-sensible, que se trató con linezolid (600mg/12 horas intravenoso) y posteriormente con cloxacilina (1g/6 horas intravenoso) durante 15 días.

Posteriormente desarrolló síndrome de *distress* respiratorio agudo que precisó ventilación mecánica invasiva; neumonía por *Escherichia Coli* asociada a ventilación mecánica que evolucionó favorablemente con meropenem (1000mg/8 horas intravenoso) y levofloxacino (500 mg/24 horas intravenoso) durante 10 días; insuficiencia renal (IR) con oliguria que requirió hemofiltración venosa continua; anemia y trombopenia graves que requirieron transfusiones de concentrados de hematíes y plaquetas; hiperfosfatemia; hiperglucemia que requirió perfusión de insulina; colonización por *Candida Albicans* en orina, secreciones y heces; hemorragia digestiva alta (HDA) y melenas; varices esofágicas grado III que no mostraban signos de sangrado activo pero que requirieron ligadura con bandas elásticas y aumento transitorio de enzimas hepáticas y bilirrubina (17,2 mg/dL).

El paciente continuó con deterioro gasométrico y radiológico, con infiltrados alveolo-intersticiales basales y bilaterales en los que se aisló *Klebsiella Pneumoniae* productora de betalactamasas de amplio espectro sensible a colistina. A pesar del tratamiento dirigido (colistina intravenosa e inhalada ajustada a la función renal) durante 4 días más, el paciente presentó insuficiencia respiratoria aguda grave, disfunción multiorgánica con acidosis láctica grave y shock séptico refractario siendo finalmente *exitus.*

Discusión

Presentamos el caso de un paciente que falleció por shock séptico con disfunción multiorgánica como consecuencia de las complicaciones de un absceso en el muslo derecho tras la inyección subcutánea de P-ING α2b. En la revisión de la historia clínica se indica la aparición del absceso tras la quinta inyección, ya que el paciente procedió a inyectarse P-INF en el mismo punto todas las ocasiones.

Durante la cirugía del absceso se presentaron complicaciones en el paciente debido a que la fascia y la musculatura peritoneal se encontraban en tejido friable y durante la limpieza se produjo el desgarro de una vena comunicante de la femoral, procediéndose a la reparación de la misma en la raíz, ligándola a nivel distal. Estas complicaciones quirúrgicas, asociadas a las complicaciones que presentó el paciente en el ingreso en UCI (*distress* respiratorio, IR con oliguria, anemia y trombopenia, HDA con varices esofágicas grado III) fueron la causa de su fallecimiento.

Las reacciones adversas de este tipo son muy raras (<1%)[3,4]. Con el objetivo de conocer los casos publicados de posibles reacciones adversas graves relacionadas con la administración de P-INF, se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, EMBASE y en la Biblioteca Cochrane Plus. Se aplicó la misma estrategia de búsqueda en todas, sin utilizar límites, adaptándola al formato de cada una de ellas y complementándose con términos propios del lenguaje natural para que el resultado fuera más exhaustivo. En PUBMED se utilizaron los descriptores MeSH "*Interferon-alpha", "adverse effects*", "*Peginterferon alfa-2a", "Peginterferon alfa-2b"* combinándolos con *"Hematoma", "Abscess", "Fasciitis"* y *"Muscles",* obteniéndose un único resultado[7]. En EMBASE se utilizó el tesauro Emtree, seleccionando los descriptores "*Alpha2a Interferon", "Peginterferon alpha2a"* combinados con "*muscle hematoma", "absceso", y "fasciitis"* sin obtener resultados. En la Biblioteca Cochrane Plus se utilizaron los mismos descriptores combinados con "*injections", "subcutaneous"* sin obtener resultados.

En el Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid, a través del programa de notificación espontánea o de Tarjera Amarilla, se han comunicado sólo 2 casos de reacciones adversas graves locales por administración de interferones (siendo mayor los casos notificados por inhibidores del factor de necrosis tumoral o anticuerpos monoclonales). De ellos, un paciente desarrolló fascitis necrotizante con sepsis y también fue *exitus* y el otro paciente una fascitis necrotizante en el contexto de otros focos de infección de la que se desconoce el desenlace[8].

La mayoría de las notificaciones realizadas como notificación espontánea debido a la administración de interferón son: necrosis con o sin infección (26 casos) e infecciones locales como abscesos musculares (10 casos), celulitis (2 casos), paniculitis (1 caso) e infecciones no especificadas (2 casos)[8].

Esta reacción adversa fue notificada al Centro de Farmacovigilancia y se estableció una relación de causalidad como "probable" al aplicar el algoritmo de *Karl Lasagna*.

En conclusión, describimos el caso de un paciente que falleció como consecuencia de las complicaciones derivadas de la administración subcutánea de P-ING α2b. La aparición de los nuevos antivirales de acción directa y con ello los regímenes libres de interferón, evitarán en un futuro complicaciones de este tipo.

Bibliografía

1. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment

of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet. 2001 Sep 22;358(9286):958-65.
2. Serra DB, Sun H, Karwowska S, Praestgaard J, Halabi A, Stein DS. Single-dose pharmacokinetics, safety, and tolerability of albinterferon alfa-2b in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis compared to those in matched healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother. 2011 Feb;55(2):473-7.
3. Lexicomp, Inc. Pegylated interferon (peginterferon) alfa-2a: Drug information. En UpToDate, Rose BD (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2014.
4. Lexicomp, Inc. Pegylated interferon (peginterferon) alfa-2b: Drug information. En UpToDate, Rose BD (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2014.
5. Gonzalo Crespo y Sabela Lens. Uso de boceprevir y telaprevir en pacientes con VHC (aspectos prácticos). Gastroenterol Hepatol. 2012;35(5):337-343
6. Yau AH, Yoshida EM. Hepatitis C drugs: the end of the pegylated interferon era and the emergence of all-oral interferon-free antiviral regimens: a concise review. Can J Gastroenterol Hepatol. 2014 Sep;28(8):445-51.
7. Boțianu AM, Demian S, Macarie I, Georgescu D, Oltean G, Bățagă S. Acquired haemophilia complicated with gastrointestinal bleeding and spontaneous iliopsoas muscle haematoma in a woman with chronic C hepatitis under treatment with pegylated IFN alpha 2a and ribavirin. J Gastrointestin Liver Dis. 2012 Mar;21(1):93-5.
8. Datos elaborados por el centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid, consulta realizada en la base del Sistema Español de Farmacovigilancia FEDRA el 13/05/2014. Versión MedDRA 16.1.

Andrea Domínguez Gozalo[1], Francisco J. Hidalgo Correas[1], Elena García Benayas[1] y Benito García Díaz[1]

[1]*Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Severo Ochoa, Madrid, España.*

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: handreailla@gmail.com
(Andrea Domínguez Gozalo).

Recibido el 19 de diciembre de 2014; aceptado el 24 de marzo de 2015.
DOI: 10.7399/fh.2015.39.3.8572