

O FIL

Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy

VOL. 27 - Nº 1 - 2017

Editorial

Especialización en Farmacia Pediátrica

POZAS DEL RÍO MT 9

Originales

Polifarmacia y riesgo de interacciones farmacológicas en pacientes adultos con infección VIH

ÁLVAREZ MARTÍN T, FERRANDO PIQUERES R, MENDOZA AGUILERA M, BORREGO IZQUIERDO Y, PASCUAL MARMANEU O, BELLÉS MEDALL MD 11

Hipogammaglobulinemia y bronquiectasias en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo.

A propósito de una alerta

CIDONCHA MUÑOZ I, IBÁÑEZ ZURRIAGA A, ALAÑÓN PLAZA E, PÉREZ ABÁNADES M, RAMÍREZ HERRÁIZ E, MORELL BALADRÓN A 19

Comparación del comportamiento sérico de HE4 y CA125 como marcadores tumorales de cáncer epitelial ovárico.

Análisis de doce casos clínicos

GÓMEZ-DE RUEDA F, GORDON-SANTIAGO MM, TENA-SEMPERE ME 23

Dispositivos y guía de administración vía inhalatoria

GARCÍA CASES S, CARO ARAGONÉS I, AGUINAGALDE TOYA A, GASPÁR CARREÑO M, MARQUEZ PEIRÓ JF 31

Satisfacción del personal facultativo y de enfermería con el sistema de prescripción electrónica asistida

ESCOLANO PUEYO A, REAL CAMPAÑA JM, CASAJÚS LAGRANJA P, CARCELÉN ANDRÉS MJ, PÉREZ DÍEZ C, ABAD SAZATORNIL MR 47

Disponibilidad y accesibilidad de medicamentos esenciales en función a precios y a la capacidad de pago de la población, del distrito de Nuevo Chimbote - 2014

Torres Santillán LJ 53

Experiencia de uso y grado de satisfacción con el tratamiento con fampridina

RECUERO GALVE L, MULET ALBEROLA AM, SÁNCHEZ GUNDÍN J, MEJÍA RECUERO M, MARCOS PÉREZ G, BARREDA HERNÁNDEZ D 61

Evaluación económica para la implementación de una Unidad de Mezclas de Nutrición Parenteral Extemporánea Centralizada

NUÑEZ GE, ORTEGA AC 67

Revisión

Farmacoterapia en pacientes con insuficiencia cardiaca y otras comorbilidades

GALLEGO MUÑOZ C, GUERRERO NAVARRO N 79

Casos Clínicos

Manejo de la interacción entre tacrolimus y antirretrovirales en un paciente trasplantado renal infectado por VIH

GÓMEZ-ÁLVAREZ S, SANCHEZ-CALABUIG MA, HERMENEGILDO-CAUDEVILLA M, CLIMENTE-MARTÍ M 85

High-doses of methotrexate in osteosarcoma. Does it adjust to a real body surface area?

TOSCANO-GUZMÁN MD, SANTOS-RUBIO MD, POYATOS-RUIZ LL, GIL-NAVARRO MV 88

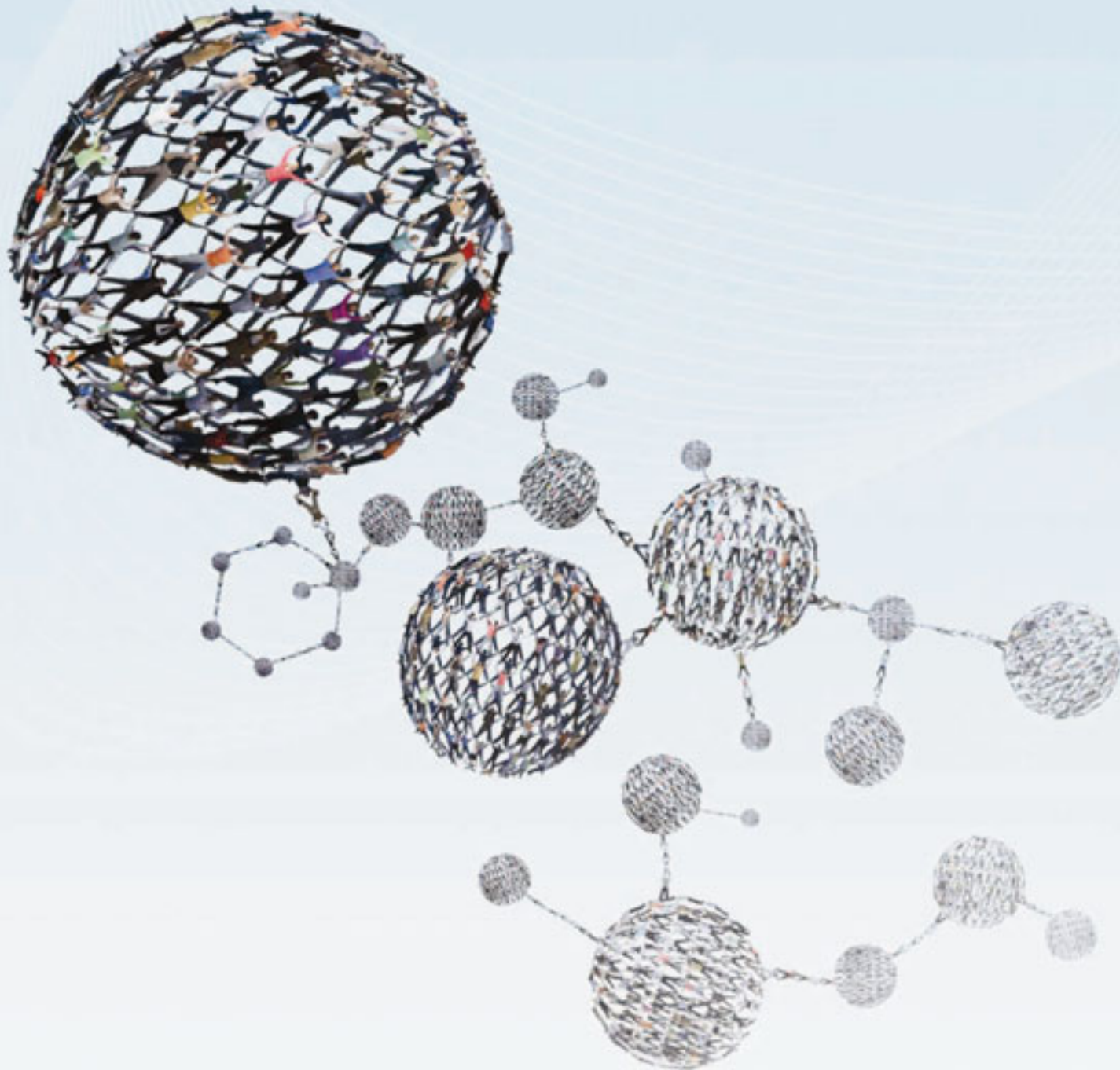
Experiencia en el uso de canakinumab en el Síndrome de Activación Macrofágica: a propósito de un caso

CARO-TELLER JM, ALIOTO D, SERRANO-GARROTE O, FERRARI-PIQUERO JM 96

Carta al Director

Intervenção farmacêutica na reconciliação terapêutica em doentes com diabetes mellitus

TOMÁS M, VIEIRA M, RTS ARAUJO A, MORGADO M 99



El compromiso de Pfizer es poner a disposición de los pacientes y los profesionales sanitarios, medicamentos innovadores de la manera más rápida, segura y eficaz, para que nuestras vidas sean más sanas, largas y de mayor calidad. Tomamos la responsabilidad de descubrir, desarrollar y fabricar medicamentos para paliar el dolor, erradicar las enfermedades y satisfacer necesidades médicas no cubiertas.

facebook

[facebook/spain.pfizer](https://facebook.com/spain.pfizer)

twitter

[twitter/pfizer_spain](https://twitter.com/pfizer_spain)

You Tube

[youtube/user/pfizerspain](https://youtube.com/user/pfizerspain)



www.pfizer.es



Trabajando juntos por un mundo más sano

Director

Dr. Enrique Soler Company

Hospital Arnau de Vilanova. Universidad de Valencia.
Valencia (España)
director@revistadelaofil.org

Comité Editorial

Raymundo Escutia Gutiérrez

Instituto Jalisciense de Salud Mental. Secretaría de
Salud Jalisco/Universidad de Guadalajara (México)

Mariano Madurga Sanz

Agencia Española de Medicamentos y Productos
Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales
e Igualdad. Madrid (España)

José Luis Marco Garbayo

Hospital Francisc de Borja. Gandia. Valencia (España)

Diana González Bermejo

Agencia Española de Medicamentos y Productos
Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales
e Igualdad. Madrid (España)

Elisa Rabito de Pino

Hospital Dr. Emilio Cubas IPS. Asunción (Paraguay)

Redactora Jefe

Cristina Sangrador Pelluz

Comité de Redacción

José M^a Alonso Herreros

Ana Álvarez Díaz

Miguel Ángel Calleja Hernández

Sara Cobo Sacristán

Xochitl Cortez-Gonzalez

Carlos Crespo Diz

Ismael Escobar Rodríguez

José Espejo Guerrero

Raul Ferrando Piqueres

Sergio García Muñoz

Pilar Gomis Muñoz

Ana Herranz Alonso

Anne Marie Liere de Godoy

Diego Marro Ramón

Patricia Mastroianni

Javier Merino Alonso

Jean Mesa

Andrés Navarro Ruiz

Fabián Alfredo Pardon

Juan Carlos Pérez Pons

Secretaría de Redacción

Alvaro Medina Guerrero

Comité Asesor Científico

Benito del Castillo García

Catalina Domecq Jeldres

Borja García de Bikuña

Alberto Herreros de Tejada

José López Guzmán

Manuel Machuca González

Eduardo L. Mariño Hernández

José Luis Poveda Andrés

Joaquín Ronda Beltrán

Carmen Sandoval Moraga

Director de Comunicación

Íñigo Soler Montaner

comunicacion@revistadelaofil.org

*Incluida en: Bibliothekssystem Universität Hamburg,
Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dulcinea,
EZB Electronic Journals Library Social Science Research
Center Berlin, Free Medical Journal, Índice Médico
Español (IME), Journals4free, Latindex, LIS-Infomed,
Siic Salud, Max Planck Institute, MIZ ZHdK Medien- und
Informationszentrum, Ochanomizu University Online
Public Access Catalog, Real Academia Nacional de
Farmacia, Salud y Fármacos, SERPA/RoMEO, Siic Salud,
Universia Biblioteca de Recursos, University Library of
Regensburg, University of Strathclyde Library Glasgow,
University of Texas, VUBIS - Catalogus Universiteits-
bibliotheek*

Redacción y edición

Ibáñez&Plaza Asociados S.L.

Avda. Reina Victoria, 47 (6º D)

28003 Madrid (España)

Tel: +34 915 538 297

correo@ibanezplaza.com

www.ibanezplaza.com

Impresión

Gráficas 82, S.L.

Depósito Legal: M-3645-2013

ISSN: 1131-9429

Envío de originales

publicacion@revistadelaofil.org

Suscripción y pedidos

Ibáñez&Plaza Asociados S.L.

Precios: Suscripción anual 100 € (135 \$USA)

Número suelto 30 € (40 \$USA)

ofil@ibanezplaza.com

Normas de publicación:

<http://www.revistadelaofil.org/normas/>

© Revista de la OFIL

La Dirección de la Revista de la OFIL no coincide
necesariamente ni es responsable de las opiniones
vertidas por sus colaboradores.

Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos (OFIL)



La Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos (OFIL) surge en 1981, a partir de una idea del compañero colombiano Juan R. Robayo. Nació ante la necesidad de colaborar y de unir a los colegas ibero-latinoamericanos para el

progreso de la profesión farmacéutica y conseguir así un mayor reconocimiento de la sociedad a nuestros esfuerzos en favor de la salud y el progreso científico en nuestros pueblos. Nuestra Organización es la única que reúne a farmacéuticos de Latinoamérica y de la Península Ibérica con los fines citados y hablando en nuestros idiomas, español y portugués.

Son sus OBJETIVOS:

- 1º Difundir la profesión farmacéutica en el ámbito ibero-latinoamericano.
- 2º Colaborar en la revisión y adecuación de los "currícula" académicos de Farmacia, con especial énfasis en Farmacia de Hospital, Farmacia Comunitaria, Farmacia Clínica, Información de Medicamentos y Tecnología Farmacéutica.
- 3º Fortalecer la influencia de la profesión farmacéutica en la sociedad.
- 4º Identificar y promover los mecanismos para la integración del farmacéutico en grupos interdisciplinarios de salud y a diferentes niveles de atención.
- 5º Unificar las disposiciones legales transnacionales de la práctica de la Farmacia y establecer los criterios básicos de la misma.
- 6º Incentivar y practicar las mejores relaciones y servicios entre los farmacéuticos de todos los países ibero-latinoamericanos.

Junta Directiva de la OFIL

Presidente

José Luis Marco Garbayo (ES)
presidente@ofil-internacional.org

Vicepresidenta

Estela Sarries (UY)
vicepresidente@ofil-internacional.org

Secretaria

Ana Catalina Venegas Campo (CR)
secretario@ofil-internacional.org

Tesorera

Elisa Rabito de Pino (PA)
tesorero@ofil-internacional.org

Vocal 1

Mario Borges Rosa (BR)
brasil@ofil-internacional.org

Vocal 2

Laura Beatriz Davide (AR)
argentina@ofil-internacional.org

Presidente anterior

Mariano Madurga (ES)

Expresidentes de la OFIL

† Juan Robayo (Fundador de OFIL) Colombia/EE.UU.

José Aleixo Prates e Silva (1984-1986)	Brasil
Joaquín Ronda Beltrán (1986-1988)	España
Luz Milagros Gutiérrez (1988-1990)	Puerto Rico
Antonio Iñesta García (1990-1992)	España
Teresa Catalina Domecq Jeldres (1992-1994)	Chile
Ana María Menéndez (1994-1996)	Argentina
Alberto Herreros de Tejada (1996-1998)	España
† Guadalupe Solís Chavarrín (1998-2000)	México
Zully Moreno de Landívar (2000-2002)	Bolivia
Yaritza Castillo (2002-2003)	Venezuela
Martha Nelly Cascavita (2003-2006)	Colombia
Joaquín Ochoa Valle (2006-2008)	Honduras
Carmen Sandoval Moraga (2008-2010)	Chile
Manuel Machuca González (2010-2012)	España
Maria Elisa Rabito de Pino (2012-2014)	Paraguay
Mariano Madurga (2014-2016)	España

Argentina

Laura Davide
argentina@ofil-internacional.org

Bolivia

Liliana Ivone Velasco Narváez
bolivia@ofil-internacional.org

Brasil

Divaldo Lyra Junior
brasil@ofil-internacional.org

Chile

M^a Elena Sepúlveda
chile@ofil-internacional.org

Colombia

Jorge León Salcedo
colombia@ofil-internacional.org

Costa Rica

Mario Acosta González
costarica@ofil-internacional.org

Cuba

Zeina Mirella Bárzaga Arencibia
cuba@ofil-internacional.org

Ecuador

Marco Antonio Dehesa Gómez
ecuador@ofil-internacional.org

Delegados de la OFIL

El Salvador

Wendi Osorio
elsalvador@ofil-internacional.org

España

José Luis Marco Garbayo
espana@ofil-internacional.org

Guatemala

Eleonora Gaitán
guatemala@ofil-internacional.org

Honduras

Leonardo A. Sánchez Núñez
honduras@ofil-internacional.org

México

M^a Guadalupe Juárez Coiffier
mexico@ofil-internacional.org

Nicaragua

Roger González González
nicaragua@ofil-internacional.org

Panamá

Leida Barrios
panama@ofil-internacional.org

Paraguay

Gladys Mabel Maidana
paraguay@ofil-internacional.org

Perú

Moisés Eliseo Mendocilla Risco
peru@ofil-internacional.org

Portugal

Ana Gusmao
portugal@ofil-internacional.org

Puerto Rico

Wanda T Maldonado
puertorico@ofil-internacional.org

República Dominicana

Ana Isabel Herrera
r.dominicana@ofil-internacional.org

Uruguay

Estela Sarries
uruguay@ofil-internacional.org

Venezuela

Rafael Amaro
venezuela@ofil-internacional.org

Coordinador de la Web-OFIL

Raymundo Escutia Gutiérrez
CoordinacionWeb@ofil-internacional.org



Su mundo le espera

El déficit de hierro no altera lo que a un paciente le gusta hacer pero si la capacidad para llevarlo a cabo .

La elección del tratamiento adecuado del déficit de hierro debería centrarse en la rápida recuperación de los pacientes.

Ferinject permite una vuelta a la normalidad en la vida de sus pacientes gracias a la recuperación de los depósitos de hierro. ¹⁻³

 Vifor Pharma



(▼) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento

1. Ferinject: Ficha técnica de Ferinject. Última actualización: Octubre 2013 2. Evstatiev R et al. Gastroenterology 2011; 141:846-53 3. Kulnigg S et al. Am J Gastroenterol 2008; 103:1182-92

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

Ficha técnica o resumen de las características del producto

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Ferinject® 50 mg/ml Solución inyectable y para perfusión. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Un ml de solución contiene 50 mg de hierro en forma de carboximaltosa de hierro. Cada vial de 2 ml contiene 100 mg de hierro en forma de carboximaltosa de hierro. Cada vial de 10 ml contiene 500 mg de hierro en forma de carboximaltosa de hierro. Cada vial de 20 ml contiene 1.000 mg de hierro en forma de carboximaltosa de hierro. Un ml de solución contiene hasta 5,5 mg [0,24 mmol] de sodio, ver sección 4.4. Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Solución inyectable y para perfusión. Solución acuosa de color marrón oscuro, no transparente. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas:** Ferinject® está indicado para el tratamiento de la deficiencia de hierro cuando los preparados de hierro orales son ineficaces o no pueden utilizarse. El diagnóstico del déficit de hierro debe fundamentarse en pruebas analíticas.**4.2 Posología y forma de administración:** Supervisar atentamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad durante y después de cada administración de Ferinject® . Ferinject® únicamente se debe administrar cuando exista disponibilidad inmediata de personal capacitado para evaluar y tratar reacciones anafilácticas, en un entorno en el que se pueda garantizar un dispositivo completo de reanimación. Debe observarse al paciente durante al menos 30 minutos después de cada inyección de Ferinject® por si surgen efectos adversos (consulte la sección 4.4). **Posología:** La posología de Ferinject® sigue un enfoque gradual: [1] determinación de las necesidades individuales de hierro, [2] cálculo y administración de las dosis de hierro y [3] evaluaciones tras la reposición de hierro. Estos pasos se describen a continuación: *Paso 1: Determinación del hierro necesario.* Las necesidades individuales de hierro para su reposición con Ferinject® se determinan según el peso corporal y el nivel de hemoglobina (Hb) del paciente. Consulte la Tabla 1 para determinar las necesidades de hierro:

Tabla 1: Determinación del hierro necesario

Hb		Peso corporal del paciente		
g/dl	mmol/l	Menos de 35 kg	35 kg a < 70 kg	70 kg o más
< 10	< 6,2	500 mg	1.500 mg	2.000 mg
10 a 14	6,2 a 8,7	500 mg	1.000 mg	1.500 mg
> 14	> 8,7	500 mg	500 mg	500 mg

Se debe confirmar el déficit de hierro con pruebas analíticas, tal y como se establece en la sección 4.1. *Paso 2: Cálculo y administración de la(s) dosis máximas(s) individual(es) de hierro.* Según la necesidad de hierro determinada anteriormente, debe administrarse la dosis adecuada de Ferinject teniendo en cuenta lo siguiente: Una única administración de Ferinject® no debe superar: •15 mg de hierro/kg de peso corporal (para administración mediante inyección intravenosa) o 20 mg de hierro/kg de peso corporal (para administración mediante perfusión intravenosa). • 1.000 mg de hierro (20 ml de Ferinject®). La dosis máxima acumulada recomendada a la semana de Ferinject® es 1.000 mg de hierro (20 ml de Ferinject®). *Paso 3: Evaluaciones tras la reposición de hierro.* El médico debe llevar a cabo una nueva evaluación en función del cuadro clínico particular del paciente. Se debe reevaluar el nivel de Hb una vez transcurridas al menos 4 semanas tras la última administración de Ferinject®, a fin de permitir que pase suficiente tiempo para la eritropoyesis y la utilización de hierro. En el caso de que el paciente necesite más reposición de hierro, deben volver a calcularse las necesidades de hierro con la Tabla 1 anterior. (Ver sección 5.1). **Población especial: pacientes con nefropatía crónica que dependen de hemodíalisis.** No debe superarse una dosis única máxima diaria de inyección de 200 mg de hierro en pacientes con nefropatía crónica que dependen de hemodíalisis (ver también la sección 4.4). **Población pediátrica.** No se ha estudiado el uso de Ferinject® en niños y, por lo tanto, no se recomienda en niños menores de 14 años. **Forma de administración:** Ferinject® solo debe administrarse por vía intravenosa: • mediante inyección o; • mediante perfusión o; • durante una sesión de hemodíalisis sin diluir directamente en el brazo venoso del dializador. Ferinject® no debe administrarse por vía subcutánea o intramuscular. **Inyección intravenosa.** Ferinject® puede administrarse mediante una inyección intravenosa con una solución sin diluir. La dosis única máxima es de 15 mg de hierro/kg de peso corporal, pero no debe superar los 1.000 mg de hierro. Las pautas de administración se muestran en la Tabla 2:

Tabla 2: Pauta de administración para inyección intravenosa de Ferinject®

Volumen de Ferinject® necesario	Dosis de hierro equivalente	Pauta de administración/Tiempo mínimo de administración
2 a 4 ml	100 a 200 mg	No existe tiempo mínimo prescrito
>4 a 10 ml	>200 a 500 mg	100 mg de hierro/min
>10 a 20 ml	>500 a 1.000 mg	15 minutos

Perfusión intravenosa. Ferinject® puede administrarse mediante perfusión intravenosa, en cuyo caso debe estar diluida. La dosis única máxima es de 20 mg de hierro/kg de peso corporal, pero no se debería superar los 1.000 mg de hierro. Para perfusión, Ferinject® solo se puede diluir en una solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/V como se muestra en la Tabla 3. Nota: Por motivos de estabilidad, Ferinject no se debe diluir a concentraciones inferiores a 2 mg de hierro/ml (sin incluir el volumen de la solución de carboximaltosa férrica).

Tabla 3: Pauta de dilución de Ferinject para perfusión intravenosa

Volumen de Ferinject® necesario	Dosis de hierro equivalente	Cantidad máxima de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/V	Tiempo mínimo de administración
2 a 4 ml	100 a 200 mg	50 ml	-
>4 a 10 ml	>200 a 500 mg	100 ml	6 minutos
>10 a 20 ml	>500 a 1.000 mg	250 ml	15 minutos

4.3 Contraindicaciones: El uso de Ferinject está contraindicado en casos de: •hipersensibilidad al principio activo, a Ferinject® o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. • hipersensibilidad grave conocida a otros productos parenterales que contengan hierro, • anemia no atribuida a una deficiencia de hierro, por ej., otra anemia microcítica. • indicios de sobrecarga de hierro o problemas en la utilización del hierro. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo: Reacciones de hipersensibilidad.** Las preparaciones de hierro administradas por vía parenteral pueden producir reacciones de hipersensibilidad, entre las que se incluyen reacciones anafilácticas/anafilactoides graves y potencialmente mortales. También se han notificado reacciones de hipersensibilidad tras la administración de dosis previas sin incidentes de complejos de hierro parenteral. El riesgo es mayor en pacientes con alergias conocidas, por ejemplo alergias a medicamentos, así como en pacientes con una historia clínica que presente asma grave, eccemas u otras alergias atópicas. También existe un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad a los complejos de hierro parenteral en los pacientes con trastornos inmunitarios o inflamatorios (p.ej. lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide). Ferinject® únicamente se debe administrar cuando exista disponibilidad inmediata de personal capacitado para evaluar y tratar reacciones anafilácticas, en un entorno en el que se pueda garantizar un dispositivo completo de reanimación. Se debe observar al paciente durante al menos 30 minutos después de cada inyección de Ferinject® por si surgen efectos adversos. Si se presentan reacciones de hipersensibilidad o signos de intolerancia durante la administración, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente. Deberá disponerse de un dispositivo para la reanimación cardiopulmonar y de equipo para el manejo de las reacciones anafilácticas/anafilactoides agudas, incluida una solución inyectable de adrenalina 1:1.000. Deberá administrarse tratamiento adicional con antihistamínicos y/o corticosteroides, según corresponda. **Insuficiencia hepática o renal.** A los pacientes con insuficiencia hepática, sólo se les deberá administrar hierro parenteral después de valorar cuidadosamente los beneficios y los riesgos. Deberá evitarse la administración de hierro parenteral a los pacientes con insuficiencia hepática cuando la sobrecarga de hierro sea un factor desencadenante, en concreto de porfiria cutánea tarda (PCT). Se recomienda monitorizar cuidadosamente el estado de hierro a fin de evitar la sobrecarga de hierro. No se disponen de datos de seguridad relativos a pacientes con insuficiencia renal crónica y dependientes de hemodíalisis que reciben dosis únicas superiores a 200 mg de hierro. **Infección.** El hierro parenteral debe utilizarse con cautela en casos de infección aguda o crónica, asma, eccema o alergias atópicas. Se recomienda interrumpir el tratamiento con Ferinject® en pacientes con bacteriemia en curso. Por tanto, en pacientes con infección crónica, debe realizarse una evaluación de los beneficios y riesgos, teniendo en cuenta la inhibición de la eritropoyesis. **Extravasación.** Deberá tenerse cuidado para evitar el derrame paravenoso al administrar Ferinject®. El derrame paravenoso de Ferinject® en el lugar de administración podrá producir una irritación de la piel y una posible decoloración marrón de larga duración. En caso de derrame paravenoso, debe pararse inmediatamente la administración de Ferinject®. **Excipientes.** Un ml de Ferinject® sin diluir contiene hasta 5,5 mg [0,24 mmol] de sodio. Esto ha de tenerse en cuenta en los pacientes que sigan una dieta hiposódica. **Población pediátrica.** No se ha estudiado el uso de Ferinject® en niños. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** La absorción de hierro oral se reduce cuando se administra de forma simultánea con preparaciones parenterales de hierro. Por lo tanto, en caso necesario, no deberá comenzarse la terapia con hierro oral hasta que hayan transcurrido al menos 5 días desde la última inyección de Ferinject®. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia: Embarazo:** No existen ensayos adecuados y bien controlados de Ferinject en mujeres embarazadas. En consecuencia, se requiere una cuidadosa evaluación del balance beneficio/riesgo antes de su uso durante el embarazo y Ferinject® no se debe utilizar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. La deficiencia de hierro durante el primer trimestre del embarazo puede en muchos casos tratarse con hierro oral. El tratamiento con Ferinject® debe limitarse al segundo y tercer trimestre, en el supuesto de que el beneficio que reportaría fuera mayor que el riesgo potencial para la madre y el feto. Los datos en animales indican que el hierro liberado de Ferinject® puede atravesar la placenta y que su uso durante el embarazo puede afectar al desarrollo del esqueleto en el feto (ver apartado 5.3). **Lactancia:** Los estudios clínicos mostraron que el traspaso de hierro de Ferinject® a la leche materna fue insignificante (≤ 1%). En función de los datos limitados sobre madres en período de lactancia es poco probable que Ferinject® represente un riesgo para el niño lactante. **Fertilidad:** No existen datos acerca del efecto de Ferinject® en la fertilidad humana. En estudios animales, la fertilidad no se vio afectada por el tratamiento con Ferinject (ver apartado 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Es poco probable que Ferinject® afecte a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas:** La Tabla 4 presenta las reacciones farmacológicas adversas (RFA) recogidas durante los ensayos clínicos en los que 6.755 pacientes recibieron Ferinject, así como aquellas notificadas a partir de la experiencia posterior a la comercialización (ver las notas al pie de la tabla para más información). La RFA comunicada con mayor frecuencia fue náuseas (que se produce en el 3,1% de los pacientes), seguida por cefalea, mareos e hipertensión. Las reacciones en el lugar de inyección clasificadas como frecuentes en la Tabla 3 se componen de varias RFA comunicadas de forma individual con una frecuencia de poco frecuente o rara. Puede producirse hipofosfatemia (frecuente). En los ensayos clínicos, los valores mínimos se obtuvieron después de aproximadamente 2 semanas, y entre 4 y 12 semanas después del tratamiento con Ferinject®. Los valores habían vuelto a los del rango inicial. La RFA más grave son las reacciones anafilactoides con una frecuencia de raras.

Tabla 4: Reacciones farmacológicas adversas durante los ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización

Clasificación de sistemas de órganos	Frecuentes (de ≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (de ≥1/1.000 a <1/100)	Raras (de ≥ 1/10.000 a <1/1.000)
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	Reacciones anafilactoides
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareos	Parestesia, disgeusia	Pérdida de la conciencia ⁽³⁾
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad ⁽⁴⁾
Trastornos cardíacos		Taquicardia	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Hipotensión, sofocos	Flebitis, síncope ⁽⁴⁾ , presíncope ⁽⁴⁾
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Broncoespasmo ⁽⁴⁾
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, dispepsia, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea	Flatulencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, urticaria, eritema, erupción cutánea ⁽¹⁾	Angioedema ⁽⁴⁾ , palidez ⁽³⁾ y edema facial ⁽¹³⁾
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia, dolor de espalda, artralgia, espasmos musculares	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de inyección ⁽²⁾	Pirexia, fatiga, dolor de tórax, temblores, edema periférico, escalofríos	Escalofríos violentos, malestar, enfermedad similar a la gripe ⁽⁴⁾
Exploraciones complementarias	Aumento de la alanina-aminotransferasa	Aumento de aspartato-aminotransferasa, aumento de γ-glutamil-transferasa, aumento de lactato-deshidrogenasa sanguínea, aumento de la fosfatasa alcalina	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipofosfatemia		

1 Incluye los siguientes términos: exantema (la frecuencia de esta reacción adversa individual se ha considerado como poco frecuente) y exantema eritematoso, generalizado, macular, maculopapuloso, pruriginoso (la frecuencia de todas las reacciones adversas individuales se ha considerado como rara). 2 Incluye los siguientes términos: quemazón, dolor, hematoma, cambio de color, extravasación, irritación, reacción en el lugar de la perfusión (la frecuencia de estas reacciones adversas individuales se ha considerado como poco frecuente) y parestesia (la frecuencia de esta reacción adversa individual se ha considerado como rara). 3 RFA notificadas exclusivamente en el contexto posterior a la comercialización. 4 RFA notificadas en el contexto posterior a la comercialización que también se observaron en el contexto clínico. Nota: RFA = reacción farmacológica adversa. **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano en www.notificar.m.es. **4.9 Sobredosis:** La administración de Ferinject® en cantidades superiores a la cantidad necesaria para corregir la deficiencia de hierro en el momento de la administración podrá dar lugar a la acumulación de hierro en depósitos que a la larga producirá hemosisiderosis. La monitorización de los parámetros de hierro tales como la ferritina sérica y la saturación de transferrina podrá ayudarle a reconocer la acumulación de hierro. Si se produce acumulación de hierro, tratar de acuerdo con la práctica médica habitual, es decir, considerar el uso de un quelante de hierro. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes:** Hidróxido de sodio [E 524] (para ajustar el pH); Ácido clorhídrico [E 507] (para ajustar el pH); Agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades:** Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en el epígrafe 6.6. Se desconoce la compatibilidad con otros envases que no sean de polietileno y cristal. **6.3 Período de validez: Período de validez del producto envasado para la comercialización:** 3 años. **Período de validez una vez abierto el envase:** Desde un punto de vista microbiológico, los preparados de administración parenteral deberán utilizarse inmediatamente después de la dilución con solución de cloruro de sodio al 0,9% m/V estéril. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. No conservar a temperatura superior a 30°C. No congelar. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** Ferinject® se presenta en viales (cristal de tipo I) con un tapón de caucho de bromobutilo y una cápsula de cierre de aluminio que contienen: 2 ml de solución equivalen a 100 mg de hierro. Disponible en envases de 1, 2 y 5 viales. 10 ml de solución equivalen a 500 mg de hierro. Disponible en envases de 1, 2 y 5 viales. 20 ml de solución equivalen a 1.000 mg de hierro. Disponible en envases de 1 vial. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Antes del uso, se deben inspeccionar los viales visualmente en busca de sedimentos o defectos. Utilice sólo aquellos viales cuya solución sea homogénea y carezca de sedimento. Cada vial de Ferinject® es únicamente para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales. Ferinject® debe mezclarse únicamente con solución de cloruro de sodio al 0,9% m/V estéril. No se debe utilizar ninguna otra solución de dilución intravenosa ni agentes terapéuticos, ya que existe el potencial de precipitación y/o interacción. Para las instrucciones de dilución, ver sección 4.2. **PRESENTACIÓN PVL y PVP:** Ferinject® 5 viales con 10 ml: PVL 500 €, PVP 550,91 €. Ferinject 5 viales con 2 ml: PVL 100 €, PVP 145,91 €. Ferinject 1 vial de 20 ml: PVL 200 €, PVP 245,91 €. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** medicamento de uso hospitalario. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Vifor France SA; 7-13, Boulevard Paul-Émile Victor; 92200 Neuilly-sur-Seine; Francia; Tel. +33 [0]1 41 06 58 90; Fax +33 [0]1 41 06 58 99. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** 69771. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: abril de 2008; Fecha de la última renovación: 18 de junio de 2012. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Septiembre de 2015.



EDITORIAL

Especialización en Farmacia Pediátrica

POZAS DEL RÍO MT..... 9

ORIGINALES

Polifarmacia y riesgo de interacciones farmacológicas en pacientes adultos con infección VIH

ÁLVAREZ MARTÍN T, FERRANDO PIQUERES R, MENDOZA AGUILERA M, BORREGO IZQUIERDO Y, PASCUAL MARMANEU O, BELLÉS MEDALL MD..... 11

Hipogammaglobulinemia y bronquiectasias en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo. A propósito de una alerta

CIDONCHA MUÑOZ I, IBÁÑEZ ZURRIAGA A, ALAÑÓN PLAZA E, PÉREZ ABÁNADES M, RAMÍREZ HERRÁIZ E, MORELL BALADRÓN A 19

Comparación del comportamiento sérico de HE4 y CA125 como marcadores tumorales de cáncer epitelial ovárico. Análisis de doce casos clínicos

GÓMEZ-DE RUEDA F, GORDON-SANTIAGO MM, TENA-SEMPERE ME 23

Dispositivos y guía de administración vía inhalatoria

GARCÍA CASES S, CARO ARAGONÉS I, AGUINALDE TOYA A, GASPAR CARREÑO M, MARQUEZ PEIRÓ JF..... 31

Satisfacción del personal facultativo y de enfermería con el sistema de prescripción electrónica asistida

ESCOLANO PUEYO A, REAL CAMPAÑA JM, CASAJÚS LAGRANJA P, CARCELÉN ANDRÉS MJ, PÉREZ DÍEZ C, ABAD SAZATORNIL MR..... 47

Disponibilidad y accesibilidad de medicamentos esenciales en función a precios y a la capacidad de pago de la población, del distrito de Nuevo Chimbote - 2014

TORRES SANTILLÁN LJ 53

Experiencia de uso y grado de satisfacción con el tratamiento con fampridina

RECUERO GALVE L, MULET ALBEROLA AM, SÁNCHEZ GUNDÍN J, MEJÍA RECUERO M, MARCOS PÉREZ G, BARREDA HERNÁNDEZ D..... 61

Evaluación económica para la implementación de una Unidad de Mezclas de Nutrición Parenteral Extemporánea Centralizada

NUÑEZ GE, ORTEGA AC..... 67

REVISIÓN

Farmacoterapia en pacientes con insuficiencia cardíaca y otras comorbilidades

GALLEGO MUÑOZ C, GUERRERO NAVARRO N..... 79

CASOS CLÍNICOS

Manejo de la interacción entre tacrolimus y antirretrovirales en un paciente trasplantado renal infectado por VIH

GÓMEZ-ÁLVAREZ S, SANCHO-CALABUIG MA, HERMENEGILDO-CAUDEVILLA M, CLIMENTE-MARTÍ M..... 85

High-doses of methotrexate in osteosarcoma. Does it adjust to a real body surface area?

TOSCANO-GUZMÁN MD, SANTOS-RUBIO MD, POYATOS-RUIZ LL, GIL-NAVARRO MV..... 88

Experiencia en el uso de canakinumab en el Síndrome de Activación Macrofágica: a propósito de un caso

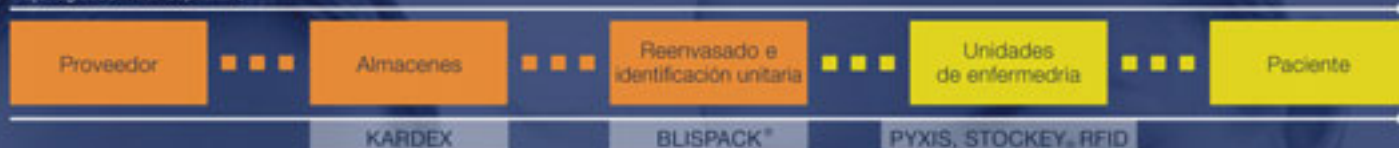
CARO-TELLER JM, ALIOTO D, SERRANO-GARROTE O, FERRARI-PIQUERO JM 96

CARTA AL DIRECTOR

Intervenção farmacêutica na reconciliação terapêutica em doentes com diabetes mellitus

TOMÁS M, VIEIRA M, RTS ARAUJO A, MORGADO M..... 99

Flujo logístico intrahospitalario



StocKey® RFID

Control y trazabilidad
para productos de alto coste



- Almacenamiento seguro con acceso controlado
- Trazabilidad completa de movimientos de producto, con registro de números de serie/lote
- Visibilidad de stocks y movimientos en tiempo real
- Alertas proactivas sobre caducidades
- Cargo a paciente o asignación de costes por área/tipo de procedimiento



Para más información:
hospital.latam@grifols.com

GRIFOLS

www.grifols.com

EDITORIAL

Specialization in Pediatric Pharmacy

POZAS DEL RÍO MT 9

ORIGINALS

Polypharmacy and drug interactions risk in HIV infected adult patients

ÁLVAREZ MARTÍN T, FERRANDO PIQUERES R, MENDOZA AGUILERA M, BORREGO IZQUIERDO Y, PASCUAL MARMANEU O, BELLÉS MEDALL MD 11

Hypogammaglobulinemia y bronchiectasis in patients treated with mycophenolate mofetil: about an alert

CIDONCHA MUÑOZ I, IBÁÑEZ ZURRIAGA A, ALAÑÓN PLAZA E, PÉREZ ABÁNADES M, RAMÍREZ HERRÁIZ E, MORELL BALADRÓN A 19

Comparison of HE4 and CA125 serum behavior as tumor markers of epithelial ovarian cancer. Twelve cases clinical analysis

GÓMEZ-DE RUEDA F, GORDON-SANTIAGO MM, TENA-SEMPERE ME 23

Devices and guide of administration by inhalation

GARCÍA CASES S, CARO ARAGONÉS I, AGUINAGALDE TOYA A, GASPAS CARREÑO M, MARQUEZ PEIRÓ JF 31

Physician and nursing staff satisfaction with the electronic prescription system

ESCOLANO PUEYO A, REAL CAMPAÑA JM, CASAJÚS LAGRANJA P, CARCELÉN ANDRÉS MJ, PÉREZ DÍEZ C, ABAD SAZATORNIL MR 47

Availability and accessibility of essential medicines based on prices and the ability to pay population, district of New Chimbote - 2014

TORRES SANTILLÁN LJ 53

Use experience and level of satisfaction with fampridine

RECUERO GALVE L, MULET ALBEROLA AM, SÁNCHEZ GUNDÍN J, MEJÍA RECUERO M, MARCOS PÉREZ G, BARREDA HERNÁNDEZ D 61

Economic Evaluation of the Implementation of a Centralized Intravenous Mixture Unit designed for the preparation of Total Parenteral Nutrition

NUÑEZ GE, ORTEGA AC 67

REVIEW

Pharmacotherapy in patients with heart failure and other comorbidities

GALLEGO MUÑOZ C, GUERRERO NAVARRO N 79

CLINICAL CASES

Managing the tacrolimus-antiretrovirals drug interaction in a kidney transplant recipient and HIV-infected patient

GÓMEZ-ÁLVAREZ S, SANCHEZ-CALABUIG MA, HERMENEGILDO-CAUDEVILLA M, CLIMENTE-MARTÍ M 85

Altas dosis de metotrexato en osteosarcoma. ¿Se ajusta a la superficie corporal real?

TOSCANO-GUZMÁN MD, SANTOS-RUBIO MD, POYATOS-RUIZ LL, GIL-NAVARRO MV 88

Experience in the use of canakinumab in the Macrophagic Activation Syndrome: about a case

CARO-TELLER JM, ALIOTO D, SERRANO-GARROTE O, FERRARI-PIQUERO JM 96

LETTER TO THE EDITOR

Pharmaceutical intervention in therapeutic reconciliation in patients with diabetes mellitus

TOMÁS M, VIEIRA M, RTS ARAUJO A, MORGADO M 99



Tu
Farmacéutico
de Guardia

www.tufarmacéuticodeguardia.org

Un cómplice en el tratamiento de su paciente



Tu
Farmacéutico
de Guardia

INICIO ENFERMEDADES MEDICAMENTOS PIDA CITA CONTACTO QUIÉNES SOMOS

Toda la información que necesita sobre su enfermedad

Tu Farmacéutico de Guardia es un portal web desarrollado por los Servicios de Farmacia del departamento de salud Arnau de Vilanova de Valencia-Llíria y el Hospital General de Castellón. Su finalidad es ofrecer un servicio de atención adaptado a las necesidades del paciente, poniendo a su disposición información de su enfermedad, de su medicación y las instrucciones de cómo medicarse correctamente. Ante cualquier tipo de consulta no dude en [contactar](#) con nosotros.



Enfermedades reumatológicas



Enfermedades dermatológicas



Enfermedades inflamatorias intestinales



Tratamientos de infertilidad

Buscar

Noticias

- > El estrés podría tener un papel importante en la aparición de enfermedades autoinmunes
- > La Coordinadora Nacional de Artritis, junto con Roche Farma, publica el libro "Mi consulta con el reumatólogo"
- > ¿Qué es un medicamento biosimilar?

Noticias y consejos para el día a día de la enfermedad

Vídeos e información detallada de cómo medicarse

Contacto para dudas y **pedir o modificar cita**



LA WEB CON TODA LA INFORMACIÓN QUE NECESITA SU PACIENTE

◀ *Vídeo de muestra de la web*

 @Tufarmaweb

Editorial

Especialización en Farmacia Pediátrica

Rev. OFIL 2017, 27;1:9-8

Fecha de recepción: 31/08/2016 - Fecha de aceptación: 03/09/2016

POZAS DEL RÍO MT

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid (España)

La Farmacia Hospitalaria está alcanzando un alto nivel de especialización. Es el resultado de la evolución natural de una profesión que ha puesto al paciente en el centro de su razón de ser. La aparición del farmacéutico experto responde a distintos tipos de necesidades: desarrollo profesional hacia un modelo con mayor participación e implicación en equipos multidisciplinares, la innovación terapéutica, vertiginosa en algunas áreas como los tratamientos biológicos o las terapias avanzadas, las necesidades de los pacientes, con un índice creciente de cronicidad, y los nuevos modelos asistenciales.

Entre las ventajas de la figura del farmacéutico experto se halla la adquisición de conocimientos y habilidades que permiten hacer recomendaciones e intervenciones farmacéuticas de mayor impacto. Por otro lado, la integración en los equipos asistenciales genera una mayor confianza en la figura del farmacéutico y aumenta la aceptación de sus intervenciones. Pero requiere un bagaje para desarrollar este rol con confianza.

Este modelo también tiene desventajas. Según los diferentes farmacéuticos de un servicio de farmacia avanzan hacia la alta especialización, se complica la habilitación del resto del equipo para asumir esas tareas en vacaciones y suplencias. En determinados perfiles puede ser complicado seguir los programas de desarrollo profesional continuo, llegando a perder la visión de conjunto de nuestra profesión.

Son varias las áreas en las que están apareciendo farmacéuticos expertos. Una buena muestra puede ser la actividad de los grupos de trabajo de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Su creación exige la existencia de áreas temáticas de interés genérico que se desarrollan dentro de la especialidad y han sido potenciados acorde al impacto que tienen en nuestra especialidad.

En este contexto, el Grupo Español de Farmacia Pediátrica (GEFP), integrado en la SEFH, se constituyó en 1998 para promover una mejora en la calidad asistencial al paciente pediátrico a través de la especialización del profesional farmacéutico en el estudio y debate de la problemática específica de este tipo de pacientes. Sin lugar a dudas, la Farmacia Pediátrica exige un alto grado de especialización ya que su práctica implica tres ejes de conocimiento:

- El de la edad, atiende a personas desde su nacimiento hasta que son adultos: diferentes subpoblaciones con distintas características de desarrollo y comportamiento. Distinta farmacodinamia, distinta farmacocinética, distinta forma de comunicarse con los pacientes.

- El de la especialidad: de la visión completa de la pediatría a las diferentes subespecialidades: Neurología, Oncohematología, Nefrología, Cardiología, Neumología, Psiquiatría...

- El de la gravedad, desde la prevención, con los programas de atención del niño sano, a los Cuidados Intensivos Pediátricos o los Cuidados Paliativos Pediátricos, que en muchas ocasiones se desarrollan en el domicilio del paciente.

La atención farmacéutica pediátrica requiere del conocimiento de las características de una población heterogénea, en constante crecimiento y con patologías propias, que no se encuentran en adultos. Los aspectos diferenciales de la atención farmacéutica incluyen la necesidad de revisar el peso del paciente, recálculo de las dosis en función del peso o superficie corporal y elección de la forma farmacéutica adecuada teniendo en cuenta la destreza y desarrollo del paciente.

La falta de estudios publicados en población pediátrica y de formas farmacéuticas adaptadas constituye un reto para el desarrollo de nuestra profesión. En enero de 2007 entró en vigor el reglamento europeo 1901/2006 sobre el uso de medicamentos en pediatría que obliga a la realización de estudios en niños desde las primeras fases del desarrollo de un nuevo medicamento¹. A pesar del trabajo que han supuesto las medidas que incluía el reglamento, la ausencia de preparaciones específicas pediátricas y el empleo de medicamentos sin indicación para niños continúa siendo una realidad. La falta de información sobre el uso en niños se traduce en incertidumbre de eficacia/efectos adversos, en ocasiones en el contexto de la urgencia, en patologías graves en las que no hay grandes alternativas. Muchas veces la administración de medicamentos requiere de la manipulación de la especialidad farmacéutica comercializada o de la elaboración de una fórmula magistral. Cuando las personas que administran la medicación son los padres o el propio paciente es especialmente importante que estén bien formados sobre la manipulación y los factores relacionados con el manejo domiciliario.

En la práctica de la atención farmacéutica es evidente la importancia de la comunicación con el paciente. En el caso de la pediatría, en el desarrollo de una consulta, es necesario considerar las ideas, preocupaciones y expectativas no sólo de los padres o tutores sino también del propio niño, que no tienen por qué ser las mismas. La información a proporcionar se adaptará a la edad del niño, a su nivel cultural y a su desarrollo cognitivo. El niño no ha sido considerado siempre como un sujeto activo en su relación con los profesionales sanitarios y suelen ser los cuidadores los que hablan por los niños. Se necesita un aprendizaje profundo para llevar a cabo una comunicación efectiva en este modelo profesional-padres-niño². Aspectos como la disposición de las sillas, la disponibilidad de juguetes o el lenguaje no verbal, al que los niños son especialmente sensibles, deben ser tenidos en cuenta.

De cara a avanzar en la práctica de la Farmacia Pediátrica es importante conocer las opciones de formación existentes. En primer lugar, las rotaciones en centros que proporcionen servicios farmacéuticos clínicos y de distribución completos a pacientes pediátricos. El tutor responsable de la rotación debe tener experiencia demostrada en la práctica farmacéutica pediátrica.

En 2010 el GEFP publicó una propuesta de programa de formación en Farmacia Pediátrica. La rotación debe desarrollar la competencia para trabajar en una amplia variedad de contextos de práctica pediátrica. Debido a los muchos aspectos que diferencian las necesidades de cuidados farmacéuticos del niño y el adulto, la rotación debería comprender un mínimo de tres meses. Adicionalmente es aconsejable una rotación durante un mes en un área de especialización pediátrica, bien de hospitalización o de atención ambulatoria, que ofrezca la oportunidad de integrarse en un equipo multidisciplinar de salud.

Por otro lado, las ofertas formativas específicas para el desarrollo de un plan de formación continuada son escasas y poco conocidas. El GEFP las recoge y difunde a través de sus boletines periódicos, su espacio web (<http://gruposdetrabajo.sefh.es/gefp>) y su cuenta de Twitter (@GEFP_SEFH). Estos mismos canales de comunicación se emplean además para difundir la última evidencia científica disponible sobre los temas de mayor interés. Entre los cursos disponibles en España merece especial mención el Curso de Farmacia Pediátrica que anualmente desarrolla el Hospital Vall d'Hebron o los cursos online que dirige el Servicio de Farmacia Sant Joan de Déu (Bar-

celona). Por su parte, el GEFP organiza jornadas y participa en congresos con el fin de promover el desarrollo de la Farmacia Pediátrica.

Una opción de formación a nivel europeo es la Master-class Internacional sobre Farmacia Pediátrica que organiza anualmente la St Thomas' NHS Foundation Trust (Londres) y tiene una duración de tres días y el Master of Science in Paediatric Medicines Development and Evaluation que organiza el Global Research in Pediatrics (GRIP). Por otro lado, desde 2015 existe el título Board Certified Pediatric Pharmacist otorgado por el norteamericano Board of Pharmacy Specialties (BPS). Facilita una vía para acreditar la capacitación profesional del farmacéutico de hospital en Farmacia Pediátrica. Para acceder al examen se requiere una experiencia práctica en el ejercicio de la Farmacia Pediátrica. Dicho examen incluye preguntas sobre conocimiento teóricos y simulación de casos clínicos. Se trata de un sistema riguroso, exigente y que obliga a estar actualizado, ya que exige la reacreditación periódica. Pero se trata de un sistema caro, con validez en Estados Unidos y si bien no tiene validez en el sistema español, cada vez tiene un mayor reconocimiento.

En España, el Real Decreto 639 de 2014 que regula la troncalidad, la reespecialización troncal y las áreas de capacitación específica daba forma a un mecanismo que permitía la alta especialización de los profesionales sanitarios. Aunque dicho real decreto se ha visto anulado en el año 2016. La Farmacia Pediatría no se contempla de manera específica en el programa de la especialidad en Farmacia Hospitalaria. Éste incluye una serie de competencias, tanto transversales como nucleares (evaluación, validación de tratamientos, áreas de elaboración...), en las que no se incluye de manera obligatoria las particularidades del paciente pediátrico. Por ello sería altamente deseable que en un futuro se desarrollen vías de capacitación a las que pueda acogerse el farmacéutico pediátrico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reglamento (CE) N.º 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo. Sobre medicamentos para uso pediátrico y por el que se modifican el Reglamento (CEE) n.º 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) no 726/2004. Diario Oficial de la Unión Europea, 2006.
2. Howells RJ, Davies HA, Silvrman JD. Teaching and learning consultation skills for paediatric practice. Arch Dis Child. 2016;91:367-370.

Originales

Polifarmacia y riesgo de interacciones farmacológicas en pacientes adultos con infección VIH

Rev. OFIL 2017, 27;1:11-17

Fecha de recepción: 07/07/2016 - Fecha de aceptación: 25/08/2016

ÁLVAREZ MARTÍN T¹, FERRANDO PIQUERES R², MENDOZA AGUILERA M³, BORREGO IZQUIERDO Y⁴, PASCUAL MARMANEU O¹,
BELLÉS MEDALL MD²

1 Graduada/o en Farmacia. Farmacéutico Interno Residente. Servicio de Farmacia.
Hospital General Universitario de Castellón. Castellón (España)

2 Doctor en Farmacia. Facultativo Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia.
Hospital General Universitario de Castellón. Castellón (España)

3 Licenciada en Farmacia. Farmacéutico Interno Residente. Servicio de Farmacia.
Hospital General Universitario de Castellón. Castellón (España)

4 Facultativo Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia.
Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme. Sevilla (España)

RESUMEN

Objetivo: Conocer las comorbilidades del paciente mayor con infección por VIH, así como tipo de medicación concomitante. Identificar y analizar interacciones clínicamente relevantes.

Metodología: Estudio unicéntrico retrospectivo desde 1 enero hasta 30 junio de 2015. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 55 años con tratamiento antirretroviral (TAR). Se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, comorbilidades, TAR, medicamentos concomitantes, número y tipo de interacción, carga viral y CD4. Para evaluar las interacciones se consultaron la página web: www.hiv-druginteractions.org y Micromedex®. Se realizó el análisis estadístico con el paquete estadístico SPSS19.0.

Resultados: Se incluyeron 60 pacientes mayores de 55 años con TAR activo. Un 93% presentaron comorbilidades: alteraciones digestivas (33%), hipercolesterolemia (28%), hipertensión (27%) y diabetes (22%). El 70% de

los pacientes tenían tratamiento asociado al TAR: hipolipemiantes (35%), antihipertensivos (33%), medicación psiquiátrica (27%). Se registraron un total de 83 interacciones relevantes. Se observaron diferencias significativas en la frecuencia de interacciones, siendo mayor en pacientes con 5 o más fármacos no antirretrovirales. También se encontraron diferencias significativas, en aquellos pacientes que en su régimen utilizaban inhibidores de la integrasa (II) presentando un porcentaje de interacciones menor ($p=0,01$), frente a los que empleaban inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN) en los que el porcentaje fue mayor ($p<0,001$).

Conclusiones: Las comorbilidades y fármacos asociados al TAR fueron similares a lo descrito en la literatura. La comedicación aumenta el número de interacciones relevantes, siendo éstas más probables en los regímenes que incluyen ITINN e inhibidores de la proteasa y menos en los que utilizan un II.

Palabras clave: Tratamiento antirretroviral, interacciones medicamentosas, comorbilidades, envejecimiento, VIH.

Correspondencia:

Tamara Álvarez Martín
Avda. Benicassim, s/n
12004 Castellón

Correo electrónico: tamara_am_89@hotmail.com

Polypharmacy and drug interactions risk in HIV infected adult patients

SUMMARY

Objective: To research the comorbidities of older HIV infected patients and type of concomitant medication. To identify and analyse clinically relevant interactions.

Methods: Single-centre retrospective study from January to June 2015. Patients over 55 years of age with antiretroviral therapy (ART) were included. The following variables were collected: age, sex, comorbidities, ART, concomitant medication, number and type of interaction, viral load and CD4. Micro-medex and [www.hiv-druginterac-](http://www.hiv-druginterac-tions.org)

[tions.org](http://www.hiv-druginterac-tions.org) website were consulted for the interactions evaluation. Data analysis was performed with the SPSS19.0 statistical package for Windows.

Results: 60 patients older than 55 years with active ART were included. 93% had comorbidities: gastrointestinal disorders (33%), hypercholesterolemia (28%), hypertension (27%) and diabetes (22%). 70% of the patients had treatment associated with ART: lipid-lowering (35%), antihypertensive (33%), psychiatric medication (27%). A total of 83 relevant interactions were recorded. Significant differences were

observed in the interactions frequency, being higher in patients with 5 or more non-antiretroviral drugs. Significant differences were also found in patients who used integrase inhibitors (II) having a lower percentage of interactions ($p=0,001$), compared to those using non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) where the percentage was higher ($p<0,001$).

Conclusions: Comorbidities and drugs associated with ART were similar to those described in the literature. Co-medication increases the number of relevant interactions, being these more likely in regimens that include NNRTI and protease inhibitors and less on those using an II.

Key Words: Antiretroviral treatment, drug interactions, comorbidities, aging, HIV.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TAR) ha conseguido controlar el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), obteniendo una progresiva reducción de la morbimortalidad asociada al VIH¹. El aumento de la esperanza de vida ha convertido esta enfermedad en una patología crónica y por tanto, ha propiciado la aparición en esta población de diferentes comorbilidades relacionadas con la edad (hipertensión, diabetes, hiperlipemias, etc.), otras patologías relacionadas con el VIH (neoplasias) y las propias infecciones oportunistas. Las distintas comorbilidades han llevado al paciente infectado por VIH a requerir múltiples tratamientos, convirtiéndolo en un paciente polimedicado².

La polifarmacia puede ser simplemente definida como el uso concomitante de múltiples medicamentos; sin embargo, dentro de la literatura científica podemos encontrar otras definiciones, siendo la más comúnmente citada "el uso de cinco o más medicamentos"³.

Se cree que la infección por VIH, y muy posiblemente su tratamiento, puede estar contribuyendo a la aceleración del proceso de envejecimiento cuando se compara con aquellos pacientes que no están infectados⁴. Este envejecimiento prematuro hace que las diferentes guías establezcan el umbral para pacientes "mayores" infectados por VIH en 50-55 años, haciendo que el uso de múltiples medicamentos sea, sin duda, un tema de gran relevancia en este grupo poblacional⁵.

El tratamiento de las patologías crónicas añadido al TAR hace que exista un riesgo potencial de desarrollo de problemas relacionados con la medicación, destacando las interacciones de tipo farmacológico. La propia idiosincrasia de los antirretrovirales (inductores o inhibidores enzimáticos) y del resto de medicación concomitantemente prescrita hace que las interacciones farmacológicas puedan ser frecuentes en este tipo de pacientes⁶. Se estima que las interacciones clínicamente relevantes entre fármacos antirretrovirales y medicación concomitante pueden alcanzar una proporción del 27-40%⁷.

El riesgo de las interacciones entre medicamentos depende de la farmacocinética y características farmacodinámicas de las clases de medicamentos que se co-administran. La relevancia de estas interacciones se justifica en base al potencial aumento de la toxicidad o disminución de la eficacia de los fármacos implicados que, hablando de antirretrovirales, puede significar el abandono del tratamiento por efectos adversos o la aparición de mutaciones de resistencia que pueden conllevar fracaso terapéutico y pérdidas de opciones terapéuticas para los pacientes⁸.

El perfil del metabolismo de los antirretrovirales (ART) es complejo, ya que cada fármaco se metaboliza a través de diferentes isoenzimas y es difícil realizar generalizaciones basadas en clases de fármacos. Los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN) son inductores moderados de las enzimas CYP3A4 (aunque efavirenz y etravirina pueden ser también inhibidores), y la mayoría puede reducir las concentraciones plasmáticas de inhibidores de la proteasa (IP) u otras clases de fármacos que son sustratos del CYP3A4 reduciendo su eficacia, mientras que los IP son inhibidores potentes del CYP450 y pueden aumentar significativamente las concentraciones de otros fármacos produciendo toxicidad. A diferencia de esta clase de fármacos, los inhibidores de la integrasa (II), como raltegravir y dolutegravir, se metabolizan por glucuronoconjugación principalmente a través de la enzima UGT1A1, con menos potencial de interacciones respecto a IP e ITINN⁹.

El objetivo del presente trabajo es conocer las comorbilidades y el tipo de medicación concomitante en el paciente mayor VIH, así como identificar las interacciones clínicamente relevantes TAR-medicación concomitante y evaluar qué variables se relacionan con las interacciones y cómo influyen las interacciones en la situación clínica del paciente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio unicéntrico retrospectivo en un hospital universitario de tercer nivel desde el 1 enero de 2015 hasta el 30

junio de 2015. Se incluyeron aquellos pacientes VIH con edad superior a 55 años con TAR activo. Se recogieron las siguientes variables relacionadas con el paciente: edad, sexo, coinfección VHC y/o VHB, comorbilidades crónicas, carga viral plasmática (CV) de VIH (copias/mL) y el recuento de linfocitos CD4 (células/ μ L). Adicionalmente se recogieron variables farmacoterapéuticas como: régimen de TAR, medicación concomitante, número total de fármacos prescritos y número de comprimidos diarios del TAR y no TAR.

Los pacientes se clasificaron según el TAR en aquellos que llevaban una combinación de dos ITIAN (tenofovir/emtricitabina, abacavir/lamivudina u otros) más un tercer fármaco y los que utilizaban no ITIAN en las distintas combinaciones habituales. También se realizó una estratificación de los pacientes según el número de fármacos prescritos, considerándose polimedicados aquellos con un número mayor o igual a 5 fármacos.

Para detectar las interacciones entre fármacos se utilizaron las bases de datos de la Universidad de Liverpool (www.hiv-druginteractions.org)¹⁰ y Micromedex^{®11}. Las interacciones se clasificaron según la base de datos de la Universidad de Liverpool en: "contraindicadas" (no debieron ser administradas conjuntamente por la presencia de graves efectos adversos o ineffectividad del TAR), "potencial interacción" (la asociación de los fármacos pudo requerir monitorización de los niveles plasmáticos, disminución de dosis o cambio en la pauta de administración) e "interacción sin relevancia clínica" donde no se requirió ninguna actuación. También se clasificaron según el tipo de interacción en farmacocinéticas (aumento, disminución de dosis o ambas) u otras. Se consideraron interacciones entre el TAR y la medicación concomitante clínicamente relevantes, aquellas definidas como contraindicadas o con riesgo potencial de interacción.

Para la medida de la influencia de las interacciones en el estado clínico del paciente, se recogieron los dos últimos valores de los niveles plasmáticos de CD4 y de la CV. Los pacientes se estratificaron según recuento de CD4 en tres categorías <250, 250-500 y >500 células/ μ L. Se definió como CV indetectable menos de 50 copias/mL.

Los datos se obtuvieron de la historia clínica del paciente, del módulo de dispensación individualizada de los programas Farmasyst[®] y Abucasis[®] y los datos de linfocitos CD4 y CV se obtuvieron del programa Igestlab[®].

Las variables cuantitativas se resumieron con media y desviación estándar o mediana y percentiles en las variables asimétricas, y las variables cualitativas con porcentajes y frecuencias. Se realizó una descriptiva de los datos demográficos y del TAR y no TAR.

El análisis estadístico se realizó en el grupo de pacientes que tenían prescrito tratamiento concomitante y los pacientes se agruparon según si tenían interacciones TAR-noTAR clínicamente relevantes. Las diferencias en el sexo, el tratamiento concomitante (mayor o menor a 5 fármacos), el TAR utilizado, la carga viral y los CD4 se evaluaron mediante la prueba chi-cuadrado (χ^2) o la prueba exacta de Fisher. Con el fin de indicar la fuerza de asociación entre las siguientes covariables (sexo, TAR, tratamiento concomitante mayor a 5 fármacos, recuento de CD4 y CV) y las interacciones clínicamente relevantes se presentaron las *odds ratio* (OR) y

los intervalos de confianza del 95% (IC). Se realizó el análisis estadístico con el paquete estadístico SPSS 19.0 para Windows.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 60 pacientes. Las características demográficas y comorbilidades se muestran en la tabla 1. Casi un 93% de los pacientes presentaron comorbilidades. La mayor parte de los pacientes (93%) tenían controlada la enfermedad presentado CV indetectable y casi un 60% recuento de CD4 superior a 500 cel/ μ L (no se encontraron datos de CV en 3 pacientes y de CD4 en 4 pacientes). Según se puede apreciar en la tabla referida, las comorbilidades más frecuentes fueron molestias gástricas, hipercolesterolemia, hipertensión y diabetes.

En la tabla 2 se muestran las características del TAR. El 70% de los pacientes tenían medicación asociada al TAR, en la que los fármacos más comúnmente prescritos fueron hipolipemiantes, antihipertensivos y ansiolíticos/hipnóticos/sedantes seguido de inhibidores de la bomba de protones. Los distintos tipos de medicación no TAR prescritos se describen en la tabla 3. En la tabla 4 se muestran las medianas del total de fármacos TAR y no TAR prescritos, así como el número de comprimidos diarios.

Se registraron 83 interacciones significativas TAR-noTAR, en un total de 27 pacientes, por lo que el riesgo de tener interacción TAR-noTAR en la población de estudio fue de un 64,3%. Del total de interacciones detectadas un 97,6% fueron interacciones potenciales, mientras que la cuantía de interacciones contraindicadas fue de un 2,4%, correspondientes a 2 pacientes en tratamiento concomitante con omeprazol-rlpivirina y quetiapina-atazanavir. La mediana de interacciones fue de 2 (1,0-5,5). Las interacciones casi en su totalidad fueron de tipo farmacocinético (96,4%), de estas el 50% implicaba un posible aumento de las concentraciones de fármaco y un 45% posible disminución, el resto podían producir aumento o disminución. El TAR principalmente implicado en las interacciones clínicamente relevantes fueron IP (49,4%) e ITINN (39,8%). Los fármacos no TAR con mayor número de interacciones fueron medicación psiquiátrica, esteroides e hipolipemiantes, tal como se describe en la tabla 5.

En el análisis estadístico, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el número de interacciones respecto al sexo. Si se observaron diferencias en cuanto a la frecuencia de interacciones relevantes entre los pacientes que llevaban menos de 5 fármacos concomitantes e igual o más de 5 fármacos, siendo mayor en aquellos pacientes con más fármacos prescritos ($p=0,02$). Respecto al TAR utilizado, no se encontraron diferencias significativas salvo en aquellos pacientes que en su régimen utilizaban II, cuyo porcentaje de interacciones fue menor ($p=0,01$) y en los que llevaban ITINN donde el porcentaje de interacciones fue mayor ($p<0,001$). En aquellos pacientes para los que estaban disponibles los datos de CV de VIH y el recuento de CD4, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes con CV >50 copias/mL o CD4 >250 cel/ μ L entre los que presentaban o no interacciones relevantes.

En la tabla 6 se puede observar como el número de fármacos prescritos y los ITIAN fueron un factor protector para la presencia de interacciones relevantes.

Tabla 1
Características demográficas y comorbilidades

Características demográficas	n=60
Edad (años), media (DE)	59,63 (5,74)
Varones, n (%)	47 (78,33)
CV indetectable (<50 copias/mL), n (%)	53 (92,98)
Recuento CD4 (cel/μL), media (DE)	639,53 (463,61)
Categorías	
<250 cel/μL, n (%)	6 (10,71)
250-500 cel/μL, n (%)	17 (30,36)
>500 n cel/μL, n (%)	33 (58,93)
VHC co-infectados n (%)	11 (18,30)
VHB co-infectados n (%)	2 (3,33)
Comorbilidades n (%)	
Molestias gástricas: dispepsia, ardor...	20 (33,33)
Hipercolesterolemia	17 (28,33)
Hipertensión	16 (26,67)
Diabetes	13 (21,67)
Depresión	12 (20,00)
Ansiedad	11 (18,33)
Dependencia alcohólica u otras drogas	11 (18,33)
Artrosis, osteoporosis	11 (18,33)
Insomnio	9 (15,00)
Hipertrigliceridemia	9 (15,00)
Enfermedad cardiovascular	9 (15,00)
Enfermedad renal	7 (11,66)
Neoplasias	7 (11,66)
Otras enfermedades mentales	6 (10,00)

Tabla 2
Características del TAR

Características del TARV	Pacientes n (%)
2 ITIAN	49 (81,67)
ABC/3TC	18 (36,73)
FTC/TDF	29 (59,18)
ZID/3TC	2 (4,08)
+ Tercer fármaco	
1 o 2 ITIAN	26 (53,06)
1 o 2 IP	9 (18,37)
II	11 (22,45)
MRV	3 (6,12)
NO ITIAN	11 (18,33)
1ITIAN+2IP	7 (63,64)
IP y/o II	3 (27,27)
II+I.FUSION	1 (9,09)

DISCUSIÓN

En el estudio realizado, se observa que casi un 93% de los pacientes presentaba comorbilidades y un 70% tenía medicación asociada al TAR. Se identificaron 83 interacciones en 27 pacientes entre el TAR y la medicación concomitante, lo que supone un riesgo de presentar interacción del 64,3%. La frecuencia de interacciones fue mayor en aquellos pacientes con 5 o más fármacos concomitantes, con ITINN e IP, y menor en los que llevaban II. No influyeron las interacciones en los parámetros clínicos que evalúan la eficacia del VIH (CV y recuento de CD4).

En la población de estudio, tanto el porcentaje de pacientes que presentaban comorbilidades, como el de fármacos asociados fue muy similar a un estudio en el que se investigó a pacientes mayores de 55 años en Nueva York, donde un 89% presentaban comorbilidades y un 81% recibieron fármacos concomitantes⁷. La comorbilidad más frecuente en este trabajo fueron las molestias gástricas, algunos autores han descrito que existe mayor frecuencia de reflujo a mayor edad¹². Las siguientes enfermedades más prevalentes fueron patologías cardiovasculares, hiperlipidemias y diabetes coincidiendo con las descritas por otros autores^{13,14}. En este sentido, se ha observado que el tratamiento prolongado con TAR se asocia con un aumento de la prevalencia de la hipertensión¹⁵. El TAR, sobre todo los IP, también se ha relacionado con un aumento de los niveles de colesterol total y triglicéridos¹⁶. Esto explica que los fármacos no TAR más prescritos en la población estudiada sean antihipertensivos e hipolipemiantes. A pesar de que la osteoporosis en las personas infectadas por VIH tiene una prevalencia tres veces mayor que en los no infectados, tan sólo un 18,33% presentaron diagnóstico de osteoporosis¹⁷.

Respecto al número de comprimidos diarios prescritos en este grupo de pacientes, la mediana de comprimidos del TAR fue la misma que la del no TAR; no obstante, se observó que la media de comprimidos al día era mayor en la medicación concomitante que en el propio TAR (3,7 frente a 2,1 comprimidos/día). Un estudio realizado durante un periodo de 20 años en pacientes VIH observó que el número de comprimidos se incrementaba en los pacientes mayores debido al aumento de la medicación asociada al TAR¹⁸.

El trabajo realizado confirma que la medicación concomitante en pacientes VIH con TAR aumenta el riesgo de interacciones de acuerdo con diferentes estudios^{2,13,19,20}. La estimación del riesgo de presentar interacciones clínicamente relevantes entre TAR y no TAR fue superior a lo descrito en la literatura.

tura, en otros trabajos realizados en Países Bajos, Estados Unidos y Kenia, el riesgo oscila entre un 14-41% de los pacientes^{7,21,22}.

Los fármacos concomitantes más implicados en las interacciones fueron medicación psiquiátrica (ansiolíticos/hipnóticos/sedantes/demencia), esteroides y derivados opioides, entre los que se encuentra la metadona. Seguido muy de cerca por fármacos hipolipemiantes, antihipertensivos y cardiovasculares. Los resultados son muy similares a lo descrito por Marzollini *et al.*, donde la comedicación con mayor riesgo de interacciones eran fármacos cardiovasculares, los que afectan al sistema nervioso central y la metadona²³. Hay que destacar que en un 12% de las interacciones estaban implicados antagonistas alfa-adrenérgicos, ya que la hiperplasia prostática benigna es muy prevalente en los varones de edades comprendidas entre 50-60 años²⁴.

En el presente estudio se detectaron dos interacciones contraindicadas. Una implicaba un IBP (omeprazol-rilpivirina), ya que la rilpivirina necesita para su absorción un medio ácido y si se administran conjuntamente con omeprazol se disminuye la absorción de este. La otra interacción contraindicada detectada incluía un antipsicótico (quetiapina-atazanavir), ya que la quetiapina se metaboliza por CYP3A4 y atazanavir hace que aumenten los niveles del antipsicótico por inhibición del CYP3A4 con riesgo de prolongación del intervalo QT⁸.

El resto de interacciones detectadas fueron potenciales. Los trastornos depresivos son muy comunes en adultos mayores de 60 años, siendo en la población VIH dos veces más probable que en los no VIH²⁵. Esta situación aumenta el número de interacciones potenciales, como la trazodona junto con los IP, que fue utilizada en algún paciente, pudiendo aumentar los niveles de ésta causando un riesgo para el sistema nervioso central y cardiovascular. En el caso de las benzodiazepinas, como el diazepam y clonazepam que también fueron prescritas en varios pacientes, se metabolizan por el CYP3A4, pudiendo incrementar los niveles con los inhibidores del CYP3A4, como ritonavir, produciendo más sedación y depresión del sistema nervioso central⁸.

Otras interacciones potenciales en este grupo de pacientes implicaban fármacos esteroides, como la budesonida junto con IP. Su uso sistémico, intranasal o inhalado no se recomienda en combinación con IP, ya que puede resultar en una disminución de los niveles de estos y aumento de los glucocorticoides pudiendo producir síndrome de Cushing, lo mismo ocurre con la fluticasona inhalada o prednisona. En el caso de la dexametasona pueden disminuir los niveles de IP y también debe usarse con precaución²⁶.

Tabla 3
Frecuencia de fármacos no TAR prescritos

Fármacos prescritos no TARV	Pacientes n (%)
Hipolipemiantes	21 (35,00)
Antihipertensivos/cardiovasculares	20 (33,33)
Ansiofíticos/hipnóticos/sedantes	16 (26,67)
Inhibidores de la bomba de protones (IBP)	8 (13,33)
Antidiabéticos	7 (11,67)
Antidepresivos	7 (11,67)
Analgésicos/opioides	7 (11,67)
Antibacterianos	6 (10,00)
Esteroides	4 (6,67)
Anticonvulsivantes	4 (6,67)
Anticoagulantes	4 (6,67)
Hiperplasia benigna de próstata	4 (6,67)
Antipsicóticos/neurolépticos	3 (5,00)
Antihistamínicos	2 (3,33)
Alzheimer	2 (3,33)
Tránsito GI	2 (3,33)
Antivirales (VHC)	2 (3,33)
Diuréticos	2 (3,33)
Antiparkinsonianos	1 (1,66)
Dependencia alcohólica	1 (1,66)

Tabla 4
Total de fármacos TAR y no TAR prescrito

Total de fármacos prescritos	
Total número de fármacos de TARV (mediana, IQR)	2 (1-2)
1	2 (36,67)
2	24 (40,00)
3	12 (20,00)
4	2 (3,33)
Total de comprimidos día TARV (mediana, IQR)	2 (1-3)
Total número de fármacos no TARV (mediana, IQR)	2 (0-4)
0	18 (30,00)
1-5	27 (45,00)
≥5	15 (25,00)
Total de comprimidos día no TARV (mediana, IQR)	2 (1-3)
Total de fármacos prescritos (mediana, IQR)	4 (2-5,5)
Total de comprimidos día (mediana, IQR)	4,25 (3-7)

Tabla 5
Medicación concomitante implicada en las interacciones relevantes

No TARV	Interacciones n (%)
Medicación psiquiátrica*	25 (30,12)
Esteroides	13 (15,66)
Hipolipemiantes	10 (12,04)
Hiperplasia benigna de próstata	10 (12,04)
Derivados opioides	9 (10,84)
Antihipertensivos/cardiovasculares	7 (8,43)
Antidiabéticos	3 (3,61)
Inmunosupresores	3 (3,61)
Ac. fólico	2 (2,41)
Protector gástrico	1 (1,20)

*ansiolíticos/hipnóticos/sedantes/antidepresivos/demencia.

Tabla 6
Análisis estadístico

Variables	Odds ratio	IC 95%	
Sexo	0,25	0,05	1,25
Comedicación $\geq$ 5 fármacos	6,04	1,14	32,04
ITIAN	0,04	0,08	2,45
ITINN	23,80	2,71	209,27
IP	3,82	0,71	20,54
II	0,14	0,03	0,69
CV >50 copias/mL	2,00	0,25	15,99
CD4 >250 cel./ μ L	0,78	0,12	5,34

En los pacientes en tratamiento con metadona también existen interacciones potenciales, ya que el uso con IP puede causar abstinencia de opiáceos, pudiendo requerir aumento de dosis de metadona. Así mismo, en aquellos pacientes tratados con oxycodona junto con IP puede ser necesaria una reducción de dosis de esta. En pacientes mayores se aumenta el uso de derivados opioides para el dolor²⁷, por lo que el riesgo de interacciones con este tipo de fármacos es mayor y debe estar sujeto a una estrecha vigilancia.

El consumo de alcohol y drogas, puede tener influencia en las interacciones, ya que afectan al aclaramiento del fármaco, a los niveles de actividad del hígado y la función renal, con importantes impactos clínicos²⁸.

Diversos estudios tratan de relacionar las interacciones con el grupo de TAR utilizado. Patel *et al.* encontraron un mayor riesgo en los regímenes que incluían un ITINN o un IP²⁹. En el presente estudio se identificó un mayor riesgo de interacciones significativas en los regímenes que contenían un ITINN y no se revelaron diferencias significativas en las interacciones con el uso de

IP, aunque se observó como son el grupo de fármacos ART más implicados en las interacciones (49%). Esto es debido a que ritonavir es un potente inhibidor de CYP3A4 y de la glicoproteína-P e induce glucuronil transferasas, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, y CYP2C19¹³. En este trabajo, se asoció el uso de II con una menor probabilidad de interacciones, obteniendo resultados similares a los descritos por otros autores, esto puede ser debido a que los II no presentan ningún efecto inductor o inhibidor sobre el sistema del CYP450, que son los principales mecanismos de las interacciones²⁰.

Existen una serie de limitaciones en este trabajo. En primer lugar la muestra es reducida; no obstante, es la población de pacientes mayores de 55 años con VIH tratados que hay en el área geográfica de estudio. En segundo lugar, al tratarse de un estudio retrospectivo puede haber pérdida de información en las variables recogidas de la historia clínica informatizada y del programa de laboratorio. En tercer lugar, es posible que no estuvieran todas las patologías del paciente registradas o que el tratamiento concomitante en curso no estuviera actualizado. Por último, los índices de interacciones se han subestimado, ya que no se han incluido las interacciones entre los fármacos no ART ni entre los fármacos ART.

CONCLUSIONES

Las comorbilidades y la medicación prescrita asociada al tratamiento antirretroviral en la población de estudio coinciden con lo descrito en la literatura.

Como era de esperar la comedición hace que aumente el número de interacciones relevantes entre el tratamiento antirretroviral y no antirretroviral, de modo

que la presencia de interacciones es elevada siendo casi en su totalidad de tipo farmacocinético.

Tienen más probabilidad de presentar interacciones los regímenes que incluyen ITINN e IP y menos los que incluyen un II.

Aunque no se han encontrado diferencias en los parámetros analíticos que miden el control del VIH con la presencia o no de interacciones, la aparición de estas puede incrementar en los pacientes el riesgo de reacciones adversas que afecten a su calidad de vida. Para minimizar este riesgo, resulta imprescindible la colaboración y comunicación entre los diferentes especialistas implicados en el cuidado del paciente VIH, entre los que se encuentra el farmacéutico de hospital.

En este sentido, aunque las interacciones pueden ser muchas, podrían manejarse con el conocimiento y prevención adecuados, mediante el registro y la evaluación global de la medicación que recibe cada paciente.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Holtzman C, Armon C, Tedaldi E, Joan S, Buchacz K, Wood K, et al. Polypharmacy and risk of antiretroviral drug interactions among the aging HIV- infected population. *J Gen Intern Med*. 2013;28(10):1302-10.
- Seden K, Back D, Khoo S. Antiretroviral drug interactions: often unrecognized, frequently unavoidable, sometimes unmanageable. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64:5-8.
- Richardson K, Ananou A, Lafortune L, Brayne C, Matthews FE. Variation over time in the association between polypharmacy and mortality in the older population. *Drugs Aging*. 2011;28(7):547-60.
- Effros RB, Fletcher CV, Gebo K, Halter JB, Hazzard WR, Horne FM, et al. Aging and infectious diseases: workshop on HIV infection and aging: what is known and future research directions. *Clin Infect Dis*. 2008;47(4):542-553.
- Department of Health and Human Services Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. *Fed Regist*. 2013:1-267.5.
- Serrano JL. Drug interaction of new antiretroviral drugs. *Farm Hosp*. 2011;35(1):36-43.
- Tseng A, Foisy M. Important drug-drug interactions in HIV-infected persons on antiretroviral therapy: An update on new interactions between HIV and non-HIV drugs. *Curr Infect Dis Rep*. 2012;14:67-82.
- Manzardo C, Tuset M, Miró JM, Gatell JM. Interacciones graves o potencialmente letales entre antirretrovirales y otros medicamentos. *Enferme Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(7):15-30.
- Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet*. 2000;38:41-57.
- Liverpool HIV drug interactions. Access to: <http://www.hiv-druginteractions.org>. [Acceso Julio 2015].
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System. 1974-2015. [Acceso Julio 2015].
- Nkuize M, De Wit S, Muls V, Arvanitakis M, Buset M. Upper gastrointestinal endoscopic findings in the era of highly active antiretroviral therapy. *HIV Med*. 2010;11(6):412-417.
- Buchacz K, Baker RK, Palella FJ, Shaw L, Patel P, Lichtenstein KA, et al. Disparities in prevalence of key chronic diseases by gender and race/ethnicity among antiretroviral-treated HIV-infected adults in the US. *Antivir Ther*. 2013;18(1):65-75.
- Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Cavassini M, et al. Morbidity and aging in HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis*. 2011;53(11):1130-9.
- Seaberg EC, Muñoz A, Lu M, Detels R, Margolick JB, Riddler SA, et al. Association between highly active antiretroviral therapy and hypertension in a large cohort of men followed from 1984 to 2003. *AIDS*. 2005;19(9):953-960.
- Feeney E, Mallon P. HIV and HAART-Associated Dyslipidemia *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5:49-6.
- Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS*. 2006;20(17):2165-2174.
- Krentz HB, Cosman I, Lee K, Ming JM, Gill MJ. Pill burden in HIV infection: 20 years of experience. *Antivir Ther*. 2012;17(5):833-40.
- Borrego Y, Monje P, Albacete A, Labriola CI, Almeida C, Morillo R, et al. Influence of co-medication on the risk of clinically relevant drug interactions in patients with HIV. *Eur J Hosp Pharm*. 2013;20:88-92.
- Evans-Jones J, Cottes LE, Back DJ, Gibbons S, Beeching NJ, Carey PB, et al. Recognition of risk for clinically significant drug interactions among HIV- infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;50(10):1419-1421.
- Miller CD, El-Kholi R, Faragon JJ, Lodise TP. Prevalence and risk factor for clinically significant drug interactions with antiretroviral therapy. *Pharmacotherapy*. 2007;27:1379-86.
- Kigen G, Kimaiyo S, Nyandiko W, Faragher B, Sang E, Jakait B, et al. Prevalence of Potential Drug-Drug Interactions Involving Antiretroviral Drugs in a Large Kenyan Cohort (2011). *PLoS ONE* 6(2): e16800. doi:10.1371/journal.pone.001680023.
- Marzolini C, Back D, Weber R, Furrer H, Cavassini M, Calmy A, et al. Ageing with HIV: Medication use and risk for potential drug-drug interactions. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:2107-11.
- Fernández M, Pereira I. Hiperplasia benigna de próstata: una afección de elevada prevalencia en el paciente de edad avanzada *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2008;43(1):44-51.
- Ciesla JA, Roberts JE. Meta-analysis of the relationship between HIV infection and risk for depressive disorders. *Am J Psychiatry*. 2001;158(5):725-730.
- Frankel JK, Packer CD. Cushing's syndrome due to antiretroviral-budesonide interaction. *Ann Pharmacother*. 2011;45(6):823-824.
- Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Laine K, et al. Oxycodone concentrations are greatly increased by the concomitant use of ritonavir or lopinavir/ritonavir. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(10):977-985.
- Jennifer E, Kiersha S, Glover J, McNicholl IR, Fiellin DA, Justice AC. The next therapeutic challenge in hiv: polypharmacy. *Drugs aging*. 2013;30:613-628.
- Patel N, Abdelsayed S, Vee M, Miller CD. Predictors of clinically significant drug-drug interactions among patients treated with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor, protease inhibitor and raltegravir based antiretroviral regimens. *Ann Pharmacother*. 2011;45:317-24.

abbvie

LA INNOVACIÓN
Y LA CIENCIA,
NUESTRA PASIÓN.
MEJORAR LA SALUD
DE LAS PERSONAS,
NUESTRA RAZÓN
DE SER.

**AbbVie nace como una compañía
biofarmacéutica de vanguardia
que aúna el espíritu innovador
de la biotecnología con la solidez
de una compañía farmacéutica.**

La pasión impulsa nuestra ciencia,
permitiéndonos desarrollar
nuevos tratamientos capaces de
mejorar la salud de las personas.

Porque cada vida es importante,
trabajamos para estar a la altura.

www.abbvie.es

PERSONAS. PASIÓN.
POSIBILIDADES.



Originales

Hipogammaglobulinemia y bronquiectasias en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo. A propósito de una alerta

Rev. OFIL 2017, 27;1:19-22

Fecha de recepción: 21/03/2016 - Fecha de aceptación: 21/04/2016

CIDONCHA MUÑOZ I¹, IBÁÑEZ ZURRIAGA A², ALAÑÓN PLAZA E², PÉREZ ABÁNADES M², RAMÍREZ HERRÁIZ E², MORELL BALADRÓN A³

1 Residente 2º año en Farmacia Hospitalaria

2 Especialistas en Farmacia Hospitalaria. Facultativos Especialistas de Área

3 Especialista en Farmacia Hospitalaria. Jefe de Servicio

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid (España)

RESUMEN

Introducción: En diciembre de 2014 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitió una nota informativa en la que exponía que micofenolato de mofetilo (MMF) en combinación con otros inmunosupresores podía causar hipogammaglobulinemia y bronquiectasias.

Objetivo: Analizar la evolución de los niveles séricos de inmunoglobulinas y aparición de episodios de infección respiratoria y bronquiectasias en pacientes tratados con MMF en condiciones diferentes a las autorizadas en ficha técnica.

Material y método: Estudio observacional retrospectivo de pacientes que iniciaron tratamiento con MMF en condiciones diferentes a las autorizadas en ficha técnica (*off-label*) entre enero de 2010 y enero de 2015. Se revisaron los informes clínicos y analíticas recogiendo datos demográficos, clínicos y analíticos.

Resultados: Se incluyeron 39 pacientes en tratamiento con

MMF y en tratamiento concomitante con otro fármaco inmunosupresor. De ellos, 20 (51%) sufrieron hipogammaglobulinemia, con una mediana de tiempo de aparición de 7 (IQR 3,3-8,8) meses. De estos pacientes con hipogammaglobulinemia, 14 (70%) tomaban una dosis diaria de ≥ 2000 mg. Se disminuyó la dosis a 12 (60%) y, de ellos, 7 (58%) experimentaron mejoría analítica. 10 pacientes (50%) con hipogammaglobulinemia sufrieron algún episodio de infección respiratoria, y en 4 (40%) evolucionó a bronquiectasia. La totalidad de ellos recibió tratamiento antibiótico.

Conclusiones: La hipogammaglobulinemia se presenta en un elevado porcentaje de pacientes (51%) y está relacionada directamente con la dosis. Los pacientes con hipogammaglobulinemia desarrollaron una alta tasa de infecciones, que evolucionaron a bronquiectasias. La monitorización podría evitar estos efectos adversos.

Palabras clave: Hipogammaglobulinemia, bronquiectasia, inmunosupresión, micofenolato de mofetilo.

Hypogammaglobulinemia and bronchiectasis in patients treated with mycophenolate mofetil: about an alert

SUMMARY

Background: In December 2014, the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices issued an information note in which expounded that mycophenolate mofetil (MMF) in combination with other immunosuppressant could cause hypogammaglobulinemia and bronchiectasis.

Objectives: To analyze the evolution of the immunoglobulin's serum levels and appearance of respiratory infection episodes and bronchiectasis in patients treated with MMF under conditions other than those authorized in technical data sheet.

Material and methods: Retrospective ob-

servational study of patients who initiated treatment with MMF under conditions other than those authorized in technical data sheet (*off-label*) since January 2010 to January 2015. In each patient demographic data (age and sex), clinical and biological variables, as well as therapy and toxicity were recorded.

Results: A total of 39 patients were included, all of them in concomitant treatment with MMF and another immunosuppressant. 20 (51%) patients were suffering from hypogammaglobulinemia, with a median time of appearance of 7 (IQR 3,3-8,8) months. In the group of patients

were suffering from hypogammaglobulinemia, 14 (70%) taking a daily dose ≥ 2000 mg. The dose were reduced in 12 (60%) patients and, of them, 7 (58%) had analytical improvement. 10 (50%) patients with hypogammaglobulinemia suffered an episode of acute respiratory tract infection and, in 4 (40%) of them it had become bronchiectasis. All of them were on antibiotics treatment.

Conclusions: The hypogammaglobulinemia appears in a high percentage of patients (51%) and is directly related with the dose. The patients were suffering from hypogammaglobulinemia developed a high rate of infections, that involved in bronchiectasis. The monitoring might avoid these adverse effects.

Key Words: Hypogammaglobulinemia, bronchiectasis, immunosuppression, mycophenolate mofetil.

Correspondencia:

Isabel Cidoncha Muñoz

Diego de León, 62

28006 Madrid

Correo electrónico: isabel.cidoncha@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

Micofenolato de mofetilo (MMF) es un inmunosupresor relativamente nuevo que ha supuesto un gran impacto en los trasplantes de órganos sólidos y en el tratamiento de enfermedades autoinmunes. En combinación con ciclosporina y corticoides, está indicado para la profilaxis del rechazo agudo de trasplante en pacientes sometidos a trasplante alogénico renal, cardíaco o hepático¹.

En el ámbito hospitalario, el MMF se prescribe frecuentemente en condiciones diferentes a las autorizadas en ficha técnica para el tratamiento de otras enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis, pénfigo, esclerodermia, entre otras. Esta situación se encuentra regulada por el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio², por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

MMF es un éster del ácido micofenólico (MPA), ácido orgánico débil y liposoluble producido por el hongo *Penicillium stoloniferum*³. En el hígado es convertido, por hidrólisis de ésteres, en su metabolito activo, el MPA⁴, que inhibe de manera reversible y no competitiva la actividad del enzima inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) durante la síntesis de ADN en la fase S del ciclo de división celular. Este enzima juega un papel importante en la síntesis de novo de nucleótidos de guanosina. Así, la inhibición de este enzima produce una disminución de nucleótidos de guanosina y un incremento de nucleótidos de adenosina, lo cual, finalmente, resulta en una inhibición de la síntesis de ADN y de la proliferación celular. Otra alternativa para la síntesis de purinas es la vía de salvamento, la cual lleva a la producción de nucleótidos de guanosina a partir de guanina y es catalizada por los enzimas hipoxantina guanina fosforribosil transferasa y fosforribosil pirofosfato sintetasa. En los linfocitos, esta vía de salvamento es menos activa que la síntesis de novo, por lo que el MPA tiene unos efectos citostáticos más potentes en los linfocitos que en otras células, siendo éste el principal mecanismo mediante el cual ejerce acciones inmunosupresoras^{5,6}.

Existen dos isoformas de IMPDH: tipo 1 o constitutiva⁷, que se expresa en linfocitos en reposo⁸, y tipo 2 o inducible⁷, que se expresa en linfocitos activados⁸. La isoforma tipo 2 es cinco veces más sensible a la inhibición ejercida por el MPA que la isoforma tipo 1, la cual se expresa en la mayoría de los tipos celulares⁵.

Existen otros dos mecanismos que pueden contribuir a la eficacia de MMF. El primero es la inducción de apoptosis de linfocitos T activados policlonalmente, lo cual elimina clones de células que responden a estimulación antigénica⁹. Otro mecanismo es la inhibición de la glicosilación y expresión de moléculas de adhesión, por lo que disminuye el reclutamiento de linfocitos y monocitos en sitios de inflamación¹⁰.

Asimismo, MMF tiene efectos antiproliferativos y antifibróticos, ya que al inhibir el reclutamiento de monocitos y macrófagos en órganos y tejidos disminuye la producción de TNF e IL-1, las cuales reclutan y estimulan la proliferación de fibroblastos¹¹. Evidencias recientes sugieren que MMF también es capaz de inhibir la proliferación de células no inmunes como las células del músculo liso, las de los túbulos renales y las mesangiales¹².

En comparación con otros fármacos inmunosupresores, MMF presenta la ventaja de bloquear las respuestas secundarias de los anticuerpos moduladas por las células

B de memoria¹³. Además, a diferencia de azatioprina y metotrexato, que tienen un efecto selectivo sobre la síntesis del ADN en todo tipo de células, MMF actúa solamente sobre la proliferación de los linfocitos, no se incorpora al ADN y, por tanto, no causa la rotura de los cromosomas. A diferencia de los inhibidores de calcineurina, MMF no produce nefrotoxicidad¹⁴.

En diciembre de 2014 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitió una nota informativa en la que exponía que MMF en combinación con otros fármacos inmunosupresores podía causar hipogammaglobulinemia y bronquiectasias, basándose en una revisión reciente llevada a cabo por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC), de los casos notificados y de los estudios publicados hasta el momento. En base a esto, nos propusimos analizar la evolución de los niveles séricos de inmunoglobulinas y aparición de episodios de infección respiratoria y bronquiectasias en pacientes tratados con MMF en condiciones diferentes a las autorizadas en ficha técnica.

La hipogammaglobulinemia es una inmunodeficiencia primaria o secundaria debida a la falta total o parcial de la capacidad de producir inmunoglobulinas. Este defecto predispone a padecer infecciones recurrentes provocadas por microorganismos específicos (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*), principalmente localizadas en las vías respiratorias, lo que finalmente da lugar a la aparición de bronquiectasias, consistentes en una dilatación permanente de las paredes bronquiales y destrucción de las mismas, así como producción de esputo abundante, provocando la pérdida progresiva de función pulmonar y de la calidad de vida de los pacientes que las padecen, llevándoles a una mortalidad precoz¹⁵.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron pacientes que iniciaron tratamiento con MMF en condiciones *off-label* entre enero de 2010 y enero de 2015. Se revisaron los informes clínicos y analíticas utilizando el sistema de información clínica "Hygeia" y el Programa informático de dispensación a pacientes externos (Dominion®), y se elaboró una hoja de recogida de datos con los siguientes ítems: edad, sexo, diagnóstico, servicio médico, concentraciones séricas de inmunoglobulinas antes y después de iniciar tratamiento, dosis de MMF, tratamiento concomitante con otros fármacos inmunosupresores (corticoides y citostáticos), aparición de episodios de hipogammaglobulinemia y bronquiectasias desde el inicio del tratamiento, así como el tiempo que tardaron en manifestarse, y actuación frente a esas situaciones. Se definió la hipogammaglobulinemia como un valor de IgG menor de 800 mg/dL y/o de IgA menor de 100 mg/dL y/o un valor de IgM menor de 80 mg/dL¹⁶. Todos los datos fueron analizados según el programa estadístico informático SPSS versión 15.0.

RESULTADOS

Se incluyeron 39 pacientes en tratamiento con MMF: 32 (82%) mujeres y 7 (18%) hombres, con una media de edad de 53,9±17,1 años. De ellos, 23 (59%) pertenecían al Servicio de Reumatología y 16 (41%) al Servicio de Nefrología. 11 (28%) pacientes estaban diagnosticados de Lupus Eritematoso Sistémico, 10 (26%) de Síndrome Nefrótico, 7 (18%) de Glomerulonefritis, 5 (13%) de Vasculitis Sistémica, 4 (10%) de Esclerodermia anti SCL-70 y 2 (5%)

de Síndrome de Sjögren. La mediana de dosis recibida fue 2000 (IQR 1000-2000) mg/día. Todos estaban recibiendo tratamiento concomitante con otro fármaco inmunosupresor, principalmente corticoides (mayoritariamente prednisona) y citostáticos (mayoritariamente metotrexato). En 5 (13%) pacientes los niveles séricos de inmunoglobulinas se mantuvieron dentro de los límites de normalidad, en 14 (36%) no fueron evaluables por falta de datos y en 20 (51%) se presentó hipogammaglobulinemia, con una mediana de tiempo de aparición de 7 (IQR 3,3-8,8) meses (Figura 1). La inmunoglobulina más afectada fue IgG, presentando valores por debajo de la normalidad 10 (50%) pacientes. De estos pacientes con hipogammaglobulinemia, 14 (70%) tomaban una dosis mayor o igual a 2000 mg, 5 (25%) llevaban prescritos más de 1000 y menos de 2000 mg y 1 (5%) tomaba menos de 1000 mg (Figura 2). De ellos, se procedió a suspender el tratamiento a 2 (10%), se disminuyó la dosis a 12 (60%) y se mantuvo la dosis a 6 (30%). De los 12 pacientes a los que se les modificó la dosis, 7 (58%) experimentaron mejoría analítica, un aumento de los niveles de las inmunoglobulinas afectadas. 10 (50%) pacientes con hipogammaglobulinemia sufrieron algún episodio de infección respiratoria, y en 4 (40%) evolucionó a bronquiectasia. La totalidad de ellos recibió tratamiento antibiótico, siendo los más prescritos levofloxacino, ciprofloxacino y amoxicilina-clavulánico.

DISCUSIÓN

MMF, piedra angular de los tratamientos inmunosupresores de baja toxicidad, comenzó a administrarse en 1995, y está incluido en protocolos internacionales de inmunosupresión desde hace más de 10 años. Generalmente es un fármaco bien tolerado, pudiendo provocar efectos adversos restringidos al tracto gastrointestinal, tales como náuseas, vómitos y diarrea, los cuales se minimizan al reducir la dosis o fraccionarla en más tomas. También se han reportado trastornos genitourinarios como disuria, hematuria y síntomas neurológicos, como cansancio, cefalea y alteraciones del sueño. Entre los efectos adversos metabólicos se informan hiperglucemia, hipofosfatemia, alteraciones de la concentración del potasio y aumento del colesterol. Con menor frecuencia se describen disnea, dolor precordial, tos, palpitaciones e hipertensión. El efecto adverso más importante es hematológico –leucopenia (0,5 a 2,0%)– por lo que tras 1 a 2 semanas de tratamiento se requiere examen hematológico completo y monitorización mensual. No obstante, la supresión de médula ósea es menos frecuente que la observada con azatioprina. El uso intravenoso incrementa el riesgo de tromboflebitis y trombosis.

El perfil de seguridad de MMF se compara favorablemente con el de otros inmunosupresores ya que la toxicidad neurológica, renal, hipertensión, hiperglucemia e infertilidad son infrecuentes. MMF no produce efectos tóxicos renales ni hepáticos clínicamente significativos; no obstante, se han descrito aumentos de transaminasas séricas que se normalizaron al suspender el fármaco^{14,17,18}.

Algunos de estos efectos adversos se han producido fundamentalmente en pacientes trasplantados, lo cual podría atribuirse a la condición médica per se o a la mayor cantidad de pacientes tratados en estas condiciones. MMF tiene una solubilidad mayor a la del MPA en los jugos gástricos por las características de su estructura química, lo que repercute en una mejor biodisponibilidad y menos efectos adversos asociados.

Figura 1
Niveles de inmunoglobulinas

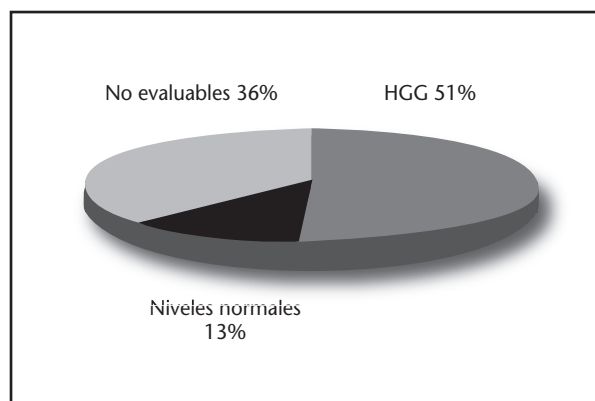
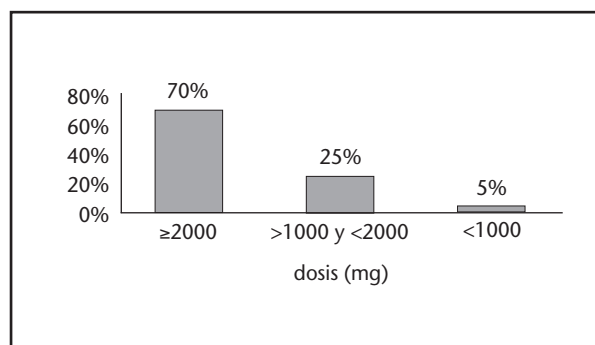


Figura 2
Dosis en pacientes con hipogammaglobulinemia



Es conocido que el descenso de las inmunoglobulinas incrementa la probabilidad de desarrollar infecciones recurrentes, al tiempo que se asocia con una menor esperanza de vida y un mayor riesgo de sufrir rechazo agudo del trasplante. La acción inhibitoria que MMF ejerce sobre los linfocitos se ha postulado como el mecanismo causal de la hipogammaglobulinemia de estos pacientes. En nuestro estudio, la hipogammaglobulinemia se presenta en un elevado porcentaje de pacientes (51%) y está relacionada directamente con la dosis. Los pacientes con hipogammaglobulinemia desarrollaron una alta tasa de infecciones, que evolucionaron a bronquiectasias (estos pacientes no tenían enfermedad pulmonar previa al inicio del tratamiento), hecho que concuerda con los resultados obtenidos en el estudio realizado por Boddana *et al.*¹⁹. En ese mismo estudio se describe, además, que la mediana de tiempo de aparición de episodios de bronquiectasia es de 9 meses, siendo de 7 meses en nuestro caso. La principal limitación es que, al tratarse de un estudio transversal llevado a cabo en un hospital en el que no se realizan trasplantes de órganos sólidos, el número de pacientes incluidos no ha sido alto; por ello, todos los pacientes llevaban prescrito MMF en condiciones diferentes a las autorizadas en ficha técnica, a diferencia de los estudios realizados por Boddana *et al.*¹⁹, Cransberg *et al.*²⁰ y Rook *et al.*²¹, en los que todos los pacientes incluidos son trasplantados renales. Estos hechos podrían influir en las leves diferencias apreciadas en cuanto a resultados obtenidos. Estos casos deberían repercutir en la práctica clínica ha-

bitual, de tal forma que todos los pacientes en tratamiento con MMF que desarrollen infecciones recurrentes o síntomas pulmonares persistentes como tos y disnea deberían ser monitorizados. En caso de hipogammaglobulinemia sostenida clínicamente relevante se deberá considerar la acción clínica más apropiada. En un número elevado de los pacientes analizados en el presente estudio, la disminución de la dosis de MMF dio lugar a la normalización de los niveles de inmunoglobulinas en suero, y en algunos de los casos confirmados de bronquiectasias, la disminución de la dosis de MMF condujo a una mejora de los síntomas respiratorios de los pacientes.

CONCLUSIONES

La hipogammaglobulinemia se presenta en un elevado porcentaje de pacientes (51%) y está relacionada directamente con la dosis. Los pacientes con hipogammaglobulinemia desarrollaron una alta tasa de infecciones, que evolucionaron a bronquiectasias. Realizar una monitorización lo más precoz posible podría evitar estos efectos adversos.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Cellcept®. (Acceso Febrero 2016). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000082/WC500021864.pdf.
2. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. BOE núm 174 de 20/07/2009.
3. Allison AC, Almquist SJ, Muller CD, Eugui EM. In vitro immunosuppressive effects of mycophenolic acid an ester produg, RS-61443. *Transplant Proc.* 1991;23 (Suppl. 2):10-14.
4. Platz KP, Sollinger HW, Hullett DA, Eckhoff DE, Eugui EM, Allison AC. RS-61443 A new, potent immunosuppressive agent. *Transplantation* 1991;51:27-31.
5. Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology* 2000; 47:85-118.
6. Allison AC. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil. *Lupus* 2005; 14 (Suppl 1):s2-s8.
7. Natsumeda Y, Ohno S, Kawasaki H, Konno Y, Weber G, Suzuki K. Two distinct cDNAs for human IMP dehydrogenase. *J Biol Chem.* 1990;265(265): 5292-5295.
8. Konno Y, Natsumeda Y, Nagai M, Yamaji Y, Ohno S, Suzuki K, et al. Expression of human IMP dehydrogenase types I and II in *Escherichia coli* and distribution in human normal lymphocytes and leukemic cell lines. *J Biol Chem.* 1991;266:506-509.
9. Cohn RG, Mirkovich A, Dunlap B, Burton P, Chiu SH, Eugui E, et al. Mycophenolic acid increases apoptosis, lysosomes and lipid droplets in human lymphoid and monocytic cell lines. *Transplantation* 1999;68:411-418.
10. Allison AC, Kowalski WJ, Muller CJ, Waters RV, Eugui EM. Mycophenolic acid and brequinar, inhibitors of purine and pyrimidine synthesis, block the glycosylation of adhesion molecules. *Transplant Proc.* 1993;25 (Suppl 2):67-70.
11. Morath C, Schwenger V, Beimler J, Mehrabi A, Schmidt J, Zeier M, et al. Antifibrotic actions of mycophenolic acid. *Clin Transplant.* 2006; 20(Suppl 17):25-29.
12. Morath C, Zeier M. Review of the antiproliferative properties of mycophenolate mofetil in non-immune cells. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2003;41(10):465-9
13. Sievers T, Rossi S, Ghobrial R, et al. Mycophenolate mofetil. *Pharmacotherapy* 1997;17:1178-97.
14. Keven K, Sahin M, Kutlay S, et al. Inmunoglobulin deficiency in kidney allograft recipients: comparative effects of mycophenolate mofetil and azathioprine. *Transpl Infect Dis.* 2003;5:181.
15. Keistinen T, Säynäjäkangas O, Tuuponen T, Kivelä SL. Bronchiectasis: an orphan disease with a poorly-understood prognosis. *Eur Respir J*, 10 (1997), pp. 2784-2787.
16. Devlin, T. M. 2004. *Bioquímica*, 4ª edición. Reverté, Barcelona. ISBN 84-291-7208-4.
17. Edge J, Outland J.D y col. Mycophenolate Mofetil as an Effective Corticosteroid Sparing Therapy for Recalcitrant Dermatomyositis. *Arch Dermatol.* 2006;142:65-69.
18. Hantash B, Fiorentino D. Liver Enzyme Abnormalities in Patients With Atopic Dermatitis Treated With Mycophenolate Mofetil. *Arch Dermatol.* 2006;142:109-110.
19. Boddana P, H. Weeb L, Unsworth J, Brealey M, Bingham C, J. Harper S. Hypogammaglobulinemia and bronchiectasis in mycophenolate mofetil-treated renal transplant recipients: an emerging clinical phenomenon? *Clin Transplant.* 2011;25:417-419.
20. Cransberg K, Cornelissen EA, Davin JC, Van Hoeck K, Lilien M, Stijnen T, et al. Improved outcome of pediatric kidney transplantations in the Netherlands – effect of introduction of mycophenolate mofetil. *Pediatr Transplant.* 2005;9:104.
21. Rook M, Postma DS, Van der Jagt EJ, Van Minnen CA, Van der Heide J, Ploeg R, et al. Mycophenolate mofetil and bronchiectasis in kidney transplant patients: a possible relationship. *Transplantation* 2006;81:287.

Originales

Comparación del comportamiento sérico de HE4 y CA125 como marcadores tumorales de cáncer epitelial ovárico. Análisis de doce casos clínicos

Rev. OFIL 2017, 27;1:23-29

Fecha de recepción: 15/03/2016 - Fecha de aceptación: 28/05/2016

GÓMEZ-DE RUEDA F¹, GORDON-SANTIAGO MM², TENA-SEMPERE ME³

¹ UGC-Farmacia Hospitalaria. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén (España)

² UGC-Oncología Médica. Hospital General Universitario Jerez. Jerez de la Frontera. Cádiz (España)

³ UGC-Oftalmología. Hospital SJD Aljarafe-Bormujos. Sevilla (España)

RESUMEN

Introducción: El cáncer epitelial de ovario representa un infausto panorama dentro de las neoplasias malignas ginecológicas. Lamentablemente su elevada prevalencia y en ocasiones, el diagnóstico tardío, determinan el pronóstico de la enfermedad. Por ello en los últimos años, se ha investigado en el desarrollo de nuevos marcadores tumorales capaces de aproximarnos a un diagnóstico más preciso y temprano.

Objetivo: Comparar el comportamiento sérico de HE4 y CA125 durante el diagnóstico y tratamiento del cáncer

ovárico epitelial y su relación con potenciales recaídas.

Material y método: Estudio retrospectivo y observacional de una serie de casos de doce pacientes diagnosticadas con cáncer de ovario, a las cuales se les dio seguimiento durante 21 meses, revisando historias clínicas y aplicaciones corporativas de salud.

Resultados: Los niveles resultantes de los marcadores estudiados, resultaron acordes con la evolución clínica de las pacientes durante las intervenciones realizadas. El aumento de los niveles plasmáticos fue congruente en el 78% de las recaídas.

Palabras clave: CA125, cáncer ovárico epitelial, HE4, marcadores tumorales.

Comparison of HE4 and CA125 serum behavior as tumor markers of epithelial ovarian cancer. Twelve cases clinical analysis

SUMMARY

Introduction: Epithelial ovarian cancer represents an unfortunate scene in gynecological malignancies. Unfortunately its high prevalence and sometimes, late diagnosis, determine the prognosis of the disease. That is why in recent years, it has been investigated in

the development of new tumor markers capable of approaching a more accurate and early diagnosis.

Objective: Compare HE4 and CA125 serum behavior during the diagnosis and treatment of epithelial ovarian cancer and its relationship with potential relapse.

Material and method: Retrospective and observational study of a series of twelve patients diagnosed ovarian cancer cases and which are followed during 21 months, reviewing medical records and health corporate applications.

Results: The resulting levels of the markers studied, were consistent with the clinical evolution of patients during the work carried out. The increase of plasma levels was consistent in 78% of relapses.

Key Words: CA125, epithelial ovarian cancer, HE4, tumor markers.

Correspondencia:

Félix Gómez de Rueda

Complejo Hospitalario de Jaén

Avda. del Ejército Español, 10

23007 Jaén

Correo electrónico: felixj.gomez.sspa@juntadeandalucia.es

INTRODUCCIÓN

En países en desarrollo, el cáncer epitelial de ovario sigue constituyendo el peor de los pronósticos de las neoplasias ginecológicas^{1,2}. El cáncer epitelial es la segunda neoplasia del aparato genital femenino en frecuencia tras el cáncer de endometrio. Sin embargo es la principal causa de mortalidad por cáncer ginecológico, debido a que la mayoría de pacientes (70-80%) se diagnostican en una etapa avanzada de la enfermedad³.

Para todos los tipos de cáncer de ovario, la supervivencia relativa a cinco años es del 45%. Las mujeres menores de 65 años que son diagnosticadas con este cáncer tienen un mejor pronóstico que las mujeres de mayor edad. Si se encuentra el cáncer (y es tratado) antes de que se haya propagado fuera del ovario (etapas IA y IB), la tasa relativa de supervivencia a 5 años es del 92%. Sin embargo, sólo el 15% de todos los casos de cáncer de ovario se detecta en esta etapa temprana⁴.

En la actualidad es considerado el segundo tumor ginecológico más frecuente⁵.

Desde que en 2007⁶ se publicó la primera guía de tratamiento en cáncer de ovario, hemos podido presenciar importantes avances en el tratamiento y diagnóstico de esta enfermedad, utilizando para ello pruebas diagnósticas complementarias a la definitiva anatomía patológica, como es la determinación sérica de marcadores tumorales, especialmente CA125 (antígeno carbohidrato 125) y más recientemente HE4 (proteína epididimal humana 4).

Aunque CA125 no es específico para COE (cáncer ovario epitelial), goza de elevada sensibilidad y es el marcador tumoral más frecuentemente solicitado en el proceso de diagnóstico de una masa ovárica⁷. Se eleva en el 83% de las mujeres con COE y en el 50% de las personas con enfermedad en estadio I. En presencia de carcinomatosis, una proporción de CA125/CEA >25 sugiere origen de cáncer de ovario y el resultado contrario, tumor intestinal.

Además en la mujer joven (≤ 35 años), deben determinarse marcadores tumorales adicionales como inhibina, alfa-fetoproteína (AFP) o gonadotropina coriónica humana tipo beta (B-hCG), si dispone de indicación clínica^{8,9}.

Por otro lado, se ha sugerido que los valores séricos de HE4 y CA125 junto con el algoritmo de ROMA (algoritmo riesgo de neoplasia maligna ovárica) pueden ser útiles para determinar si una masa pélvica es maligna o benigna, aunque un trabajo reciente confirma que la técnica de ultrasonidos transvaginales, se muestra superior a ROMA y RMI (riesgo de índice de malignidad) a la hora de discriminar masas malignas de benignas¹⁰.

El CA125 es una proteína de elevado peso molecular que puede detectarse en el suero^{11,12} de un alto porcentaje de pacientes con tumores ováricos no mucinosos de origen epitelial¹³. Sin embargo, no está presente en el epitelio de superficie de ovarios normales adultos y fetales, aunque se pueden encontrar valores elevados en diferentes tumores ginecológicos benignos como quistes ováricos, endometriosis, miomatosis uterina, cervicitis y tumores malignos de endometrio, mama y tracto gastrointestinal. Además pueden registrarse ligeros aumentos del marcador en la primera fase del embarazo y en diferentes enfermedades benignas como pancreatitis aguda y crónica, afecciones gastrointestinales benignas, insuficiencia renal y enfermedades autoinmunes.

No obstante y a pesar de su inespecificidad¹⁴⁻¹⁸, constituye uno de los marcadores más sensible e importante en el seguimiento y evolución de los carcinomas ováricos serosos. También cabe destacar que cuanto más avanzado se encuentra el estadio del tumor, tanto mayor es la concentración de CA125¹⁹.

Por otro lado, la proteína epididimal humana 4 (HE4 o WFDC2) que fue identificada por primera vez en el epitelio del epidídimo distal²⁰, tiene una baja expresión en el epitelio de los tejidos respiratorio y reproductivo –incluyendo el tejido ovárico–, pero elevada en tejido del cáncer ovárico. Asimismo se han detectado elevadas concentraciones de HE4 en el suero de pacientes con cáncer ovárico²¹.

En su trabajo, Drapkin *et al.* (2005) confirmaron niveles elevados de HE4 en el 100% de tumores endometriales y en el 93% de los carcinomas serosos de ovario, concluyendo que HE4 está presente en circulación sistémica además de otros fluidos corporales²².

Por tanto, la determinación conjunta de HE4 (alta especificidad) junto a CA125 (elevada sensibilidad), podría constituir una herramienta útil para estimar el riesgo de aparición o recaída de un cáncer epitelial de ovario con una masa pélvica. En la actualidad, se dispone de diversos trabajos, como el de Romagnolo *et al.*²³ (2016), en el que concluye que HE4 parece ser un marcador sérico más eficiente que CA125, inclusive en estadios tempranos de la enfermedad, tanto en mujeres pre como postmenopáusicas. Estudios recientes sugieren la superioridad de HE4 vs. CA125 como marcador de cáncer de ovario²⁴, al igual que Angioli *et al.*²⁵ (2013) sugieren la superioridad de HE4 en la estratificación del riesgo previo a la cirugía.

El uso combinado de CA125 y HE4 parece haber mejorado la sensibilidad en comparación con cualquier marcador de forma individual, resultados que han sido corroborados por otros investigadores²⁶.

Así pues, HE4 ha demostrado mayor sensibilidad para detectar el cáncer ovárico, especialmente en la fase I de la enfermedad que es la fase asintomática. La sensibilidad más alta (76,4%) –con una especificidad del 95%– se ha conseguido al combinar la determinación simultánea de HE4 con CA125. Además, HE4 es más sensible que CA125 en la detección precoz del cáncer de endometrio, hasta el punto que la obtención de resultados normales de CA125, pero elevados niveles séricos de HE4, sugiere la presencia de un cáncer ovárico o endometrial^{27,28}.

El principal objetivo de este trabajo fue comparar la correlación entre el valor sérico de HE4 y CA125 de 12 pacientes diagnosticadas de COE, analizando a la vez, su valor potencial como predictores de respuesta al tratamiento del cáncer epitelial de ovario y/o recaída de la enfermedad.

Además se evaluó si existía correlación entre la estadiificación de la masa tumoral y los niveles séricos de HE4 y CA125.

MÉTODO

Diseño y ámbito del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo y observacional de una serie de casos de doce pacientes, diagnosticados de COE entre septiembre de 2013 y julio de 2014 en un hospital general de especialidades del sur de España, cuya duración ha sido de 21 meses.

De las 12 pacientes estudiadas, la edad media fue de 58,7 años con un rango de (39-74).

Variables analizadas

En él, fueron analizados variables como estirpe celular, estadio, cirugía primaria y cirugía de intervalo con resultado "óptimo" o "subóptimo" según criterio quirúrgico, esquemas de quimioterapia y valores de los marcadores plasmáticos HE4 y CA125.

El resultado quirúrgico óptimo consistió en la limpieza completa de la masa tumoral, mientras que el resultado subóptimo, implicó infiltraciones en tejidos anexos que impidieron la completa resección, es decir, enfermedad macroscópica residual.

Para la recopilación de la información, recurrimos al programa DAE (Diraya Atención Especializada) propiedad del Servicio Andaluz de Salud, de donde fueron recopilados todos los datos analizados, incluidos los de laboratorio. A todos los pacientes se les solicitó consentimiento informado para recopilar de forma anónima los datos necesarios para el estudio, sin tener ningún caso motivado negativamente.

Respecto a la histología, los tumores fueron clasificados en cuatro tipos:

- Carcinoma papilar seroso.
- Adenocarcinoma endometriode alto grado.
- Adenocarcinoma seroso alto grado.
- Tumor de células Müllerianas.

En cuanto a los esquemas terapéuticos y siguiendo los protocolos recomendados por la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica), todos ellos fueron llevados a cabo con carboplatino/paclitaxel intravenoso, (paclitaxel 175 mg/m² y carboplatino con área bajo la curva (AUC) de 6 µg.h/ml, calculada según fórmula de Calvert²⁹, oscilando su administración entre cinco y ocho ciclos.

Finalmente se procedió a clasificar los tumores por estadio y la evolución de los valores analíticos de HE4 y CA125 al diagnóstico, tercer ciclo, fin de tratamiento, postcirugía de intervalo (si la hubo) y tres, seis, nueve, 12 y 15 meses posteriores a ésta. Los valores de HE4 dada su elevada especificidad, solo se les solicitó a aquellas mujeres en tratamiento quimioterápico. Para el resto solo CA125.

Para la determinación y cuantificación de los marcadores HE4 y CA125, se utilizaron los analizadores Elecsys 2010 y Cobas e (Roche Diagnostics®) para ambos, mientras que para la calibración del método para cuantificar CA125 se utilizó el Enzygum Test CA 125 II y EIA (enzimoinmunoanálisis) de Fujirebio Diagnostics, Inc. para HE4.

Los valores de referencia para la determinación sérica de HE4 y CA125 respectivamente durante el periodo de estudio fueron:

- CA125: 0-35 U/L; valores >35 U/L son sugestivos de recaída.
- HE4 premenopáusicas: <150 pmol/L.
- HE4 postmenopáusicas: <90 pmol/L.

Para HE4, valores superiores a 90 y 150 pmol/L, son indicadores de reactivación.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Aunque la incidencia de este tipo de tumores en nuestro centro es de 20-25 casos/año, solo pudimos revisar 15, de los cuales tres de ellos no disponían de datos analíticos completos a lo largo de todo el periodo, puesto que el marcador HE-4 solo se solicitó a aquellas mujeres bajo tratamiento antineoplásico.

La distribución de parámetros analizados y resultados se recoge en la tabla 1.

De las 12 pacientes, solo tres pudieron ser intervenidas mediante cirugía primaria, las mismas que recibieron posteriormente quimioterapia adyuvante. El 75% restante comenzó con quimioterapia neoadyuvante.

El número de ciclos de quimioterapia (QT) osciló entre cuatro y ocho según las recomendaciones actuales, y las pacientes fueron sometidas a cirugía en el momento que fue posible. El 66,7% de las pacientes que recibieron neoadyuvancia tuvieron respuesta parcial, por lo que pudieron ser sometidas a cirugía de intervalo, consiguiendo un resultado quirúrgico subóptimo en el 83,3% de los casos.

En cuanto a los marcadores objeto de estudio, en el caso de HE4, los niveles plasmáticos fueron paulatinamente en aumento tras cirugía en aquellas pacientes que finalmente presentaron recaída de la enfermedad. La determinación de niveles, fue realizada al mes de la misma.

Para CA125, una vez se hubo alcanzado la disminución de niveles (30-50 U/L), estos se mantuvieron bajos a lo largo del periodo de estudio o hasta fin de tratamiento, más homogéneamente.

Para HE4 la disminución numérica de valores (<150 pmol/L) fue gradual desde el diagnóstico hasta la cirugía en la mayoría de los casos, mientras que CA125 sufrió una caída más contundente en torno al tercer ciclo.

Además los valores séricos globales de CA125 al diagnóstico, fueron del orden de cuatro veces los de HE4 en las mismas condiciones, lo que podría justificar la sensibilidad de este marcador.

Las determinaciones tanto de HE4 como de CA125, fueron disminuyendo tras inicio del tratamiento hasta cirugía (Tabla 1), aumentando lentamente tras la intervención quirúrgica y sugiriendo reactivación de la enfermedad. Esta situación fue confirmada mediante pruebas de imagen (Figuras 1 y 2).

Finalmente, pudimos observar y corroborar la relación entre los niveles séricos de los marcadores y el estadio de la enfermedad, que aunque eran tanto mayores a mayor estadificación, no se cumplió en el 22% de los casos.

El tipo de tumor que mayor valor plasmático proporcionó fue el endometriode y seroso alto grado y el que menos, el de células Müllerianas.

CONCLUSIONES

- El rango en el que aumenta el marcador CA125 es mucho mayor que HE4, a pesar de tener un intervalo de valores no patológicos notablemente menor. La elevación de éstos, confirma la rápida y nefasta evolución de estas neoplasias, teniendo valor predictor positivo.

- El incremento en el valor de CA125 y HE4 tras cirugía, es gradual y proporcional a las mediciones trimestrales. Además valores elevados de ambos, en especial de CA125 por su elevada sensibilidad, confirman el estado definitivo de cada una de las pacientes.

- La determinación conjunta de ambos marcadores, parece aportar una mayor certeza en la confirmación del estado de una paciente con cáncer de ovario debido a su efecto sinérgico. Sin embargo en nuestro trabajo, no hemos podido confirmarlo respecto a la determinación individual, probablemente por la dilatada evolución temporal de la enfermedad y por el pequeño tamaño muestral. Sería por tanto necesaria la realización de estudios de mayor población.

Tabla 1
Parámetros y variables analizadas

N° paciente	Pac 1	Pac 2	Pac 3	Pac 4	Pac 5	Pac 6	Pac 7	Pac 8	Pac 9	Pac 10	Pac 11	Pac 12
Fecha diagnóstico	30/09/2013	24/07/2014	29/05/2013	02/05/2014	26/07/2014	06/08/2013	01/03/2012	18/02/2013	06/06/2014	01/02/2013	17/11/2013	30/03/2014
Cellularidad	Carcinoma papilar seroso	Adenocarcinoma endometriode alto grado	Adenocarcinoma seroso alto grado	Adenocarcinoma seroso alto grado	Tumor de células Müllerianas	Adenocarcinoma papilar seroso	Adenocarcinoma seroso alto grado	Adenocarcinoma papilar seroso	Adenocarcinoma endometriode alto grado	Adenocarcinoma seroso alto grado	Adenocarcinoma endometriode alto grado	Adenocarcinoma seroso alto grado
Estadio	IIIC	IV	IIIB	IC	IIIC	IIIB	IIIC	IIIC	IIIC	IV	IC	IIIC
Cirugía primaria Resultado óptimo/subóptimo	No	No	29/05/2014	02/05/2014	No	No	No	No	No	No	03/12/2013	No
	Óptima	-	Óptima	Óptima	-	-	-	-	-	-	Óptima	-
Quimioterapia	NAD	NAD	ADY	ADY	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	ADY	NAD
Esquema terapéutico	C/T	C/T	C/T	C/T	C/T	C/T	C/T	C/T	C/T	C/T	C/T	C/T
N° ciclos (c/21 d)	7	8	6	6	5	6	6	8	6	4	4	8
1 ^{er} ciclo	05/11/2013	22/08/2014	29/07/2013	04/06/2014	16/10/2014	21/08/2013	23/03/2012	25/02/2013	16/07/2014	05/02/2013	14/01/2014	30/04/2014
Último ciclo	20/03/2013	09/02/2015	05/12/2013	25/09/2014	19/01/2015	30/12/2013	12/07/2012	23/08/2013	13/11/2014	11/04/2013	19/03/2014	04/12/2014
Respuesta	P	P	NP	NP	P	P	P	E	P	P	NP	P
Cirugía de intervalo Resultado óptimo/subóptimo	23/03/2014	12/03/2015	NO	NO	16/03/2015	06/02/2014	22/08/2012	NO	30/12/2014	22/05/2013	NO	04/02/2015
	SO	O	-	-	SO	SO	SO	-	O	O	-	O

Tabla 1 (cont.)

Valores HE-4 (pmol/L)													
Diagnóstico	504	545	431	164	152	451	543	481	300	609	204	834	
3 ^{er} ciclo	100	115	109	90	60	109	321	231	280	64	61	402	
Fin tratamiento	90	62	91	85	103	107	150	153	190	62	54	251	
Postcirugía (1 mes tras la intervención)	80	61	-	-	91	113	100	-	83	51	-	149	
3 meses	99	49	72	84	64	91	101	147	91	60	61	64	
6 meses	123	-	61	90	-	83	83	151	62	44	39	-	
9 meses	136	-	91	43	-	85	191	160	-	71	45	-	
12 meses	203	-	104	-	-	190	250	157	-	53	60	-	
15 meses	64	-	81	-	-	69	104	150	-	51	53	-	
Valores CA125 (U/L)													
Diagnóstico	2072	2083	1289	1019	215	1773	4315	5243	600	5034	60	8341	
3 ^{er} ciclo	20,4	37	72	34	48	61,7	2939	99	240	2521	39	4999	
Fin tratamiento	10,7	36,4	63,7	27	101,2	24	871	31	36	2033	71	250	
Postcirugía (1 mes tras la intervención)	5,8	34	-	-	93	31	35	-	24	940	-	301	
3 meses	7,2	20	54	31	31	24	29	34	39	703	43	35	
6 meses	11,4	-	94,9	29	-	33	17	29	19	35	35	-	
9 meses	58,2	-	99,3	28	-	94	35	35	-	24	48	-	
12 meses	329,8	-	158,3	-	-	120	23	24	-	21	31	-	
15 meses	301	-	39	-	-	61	31	31	-	33	30	-	
Estado actual	R/T	S/E	R/T	S/E	E/M	R/T	S/E	EST	S/E	S/E	S/E	S/E	
Sensibilidad a carboplatino	I	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	

(Tipo de quimioterapia) → NAD: neoadyuvancia, ADY: adyuvancia. (Esquema terapéutico) → C/T: carboplatino/paclitaxel. (Frecuencia de ciclos) → (c/21 d): cada 21 días. (Respuesta) → P: parcial, E: estable, NP: no procede, SO: subóptima, O: óptima. (Estado actual) → R/T: recaída en tratamiento, S/E: sin enfermedad, E/M: enfermedad macroscópica, EST: estable. (Sensibilidad) → I: intermedia, S: sensible.

Figura 1
Evolución de niveles plasmáticos de HE4

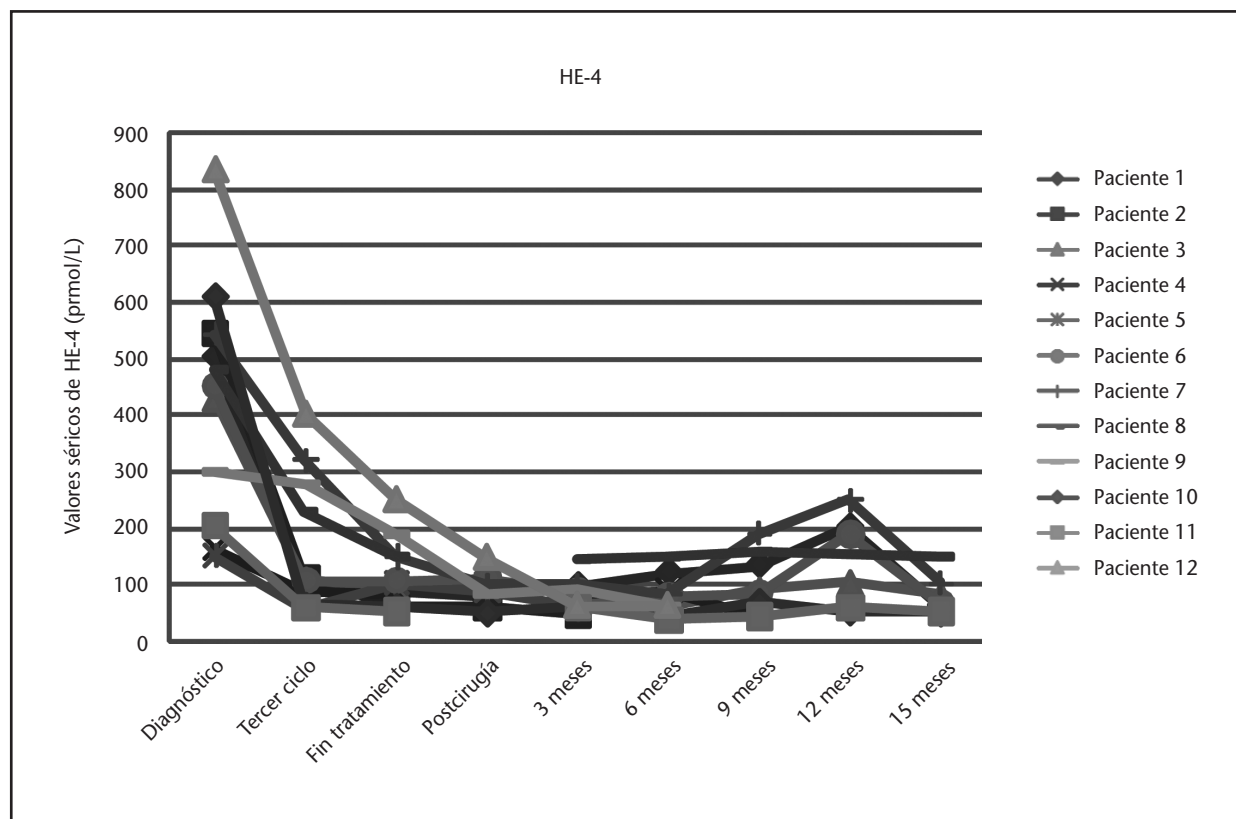
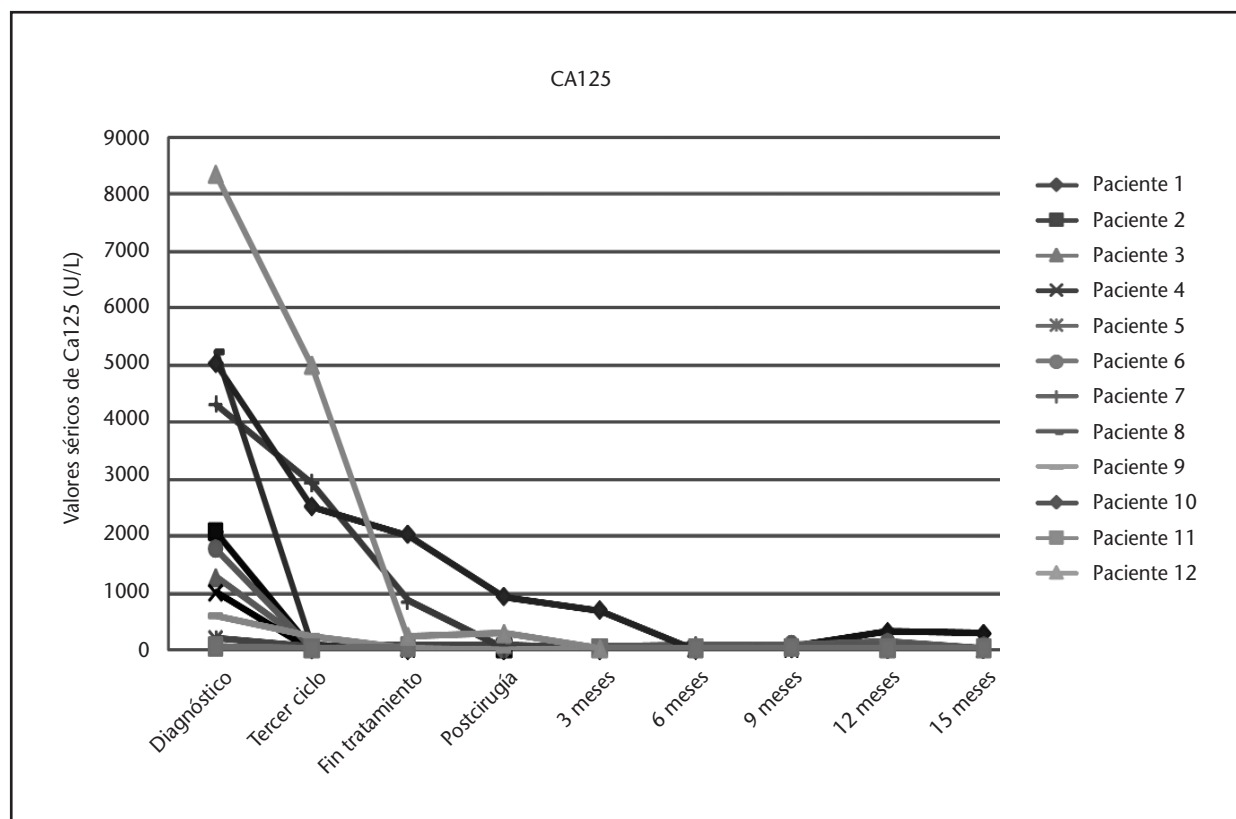


Figura 2
Evolución de niveles plasmáticos de CA125



Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Financiación: Los autores no han recibido financiación alguna durante la preparación de este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pickle LW, Hao Y, Jemal A, et al. A new method of estimating United States and state-level cancer incidence counts for the current calendar year. *Cancer J Clin*. 2007;57:30-42.
2. Cancer Mondial Statistical Information System. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr/>
3. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). [consultado 14-Mayo-2016]. Disponible URL: <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/infotipos-cancer/ginecologico/ovario?start=1>.
4. National Cancer Institute.[consultado 14-Mayo-2016]. Disponible URL: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/ovario/guadetallada/cancer-de-ovario-early-survival-rates>.
5. Shuai Zhen, Li Hong Bian, Li Li Chang, Xin Gao. Comparison of serum human epididymis protein 4 and carbohydrate antigen 125 as markers in ovarian cancer: A meta analysis. *Mol Clin Oncol*. 2014;2:559-566.
6. Poveda Velasco A, Casado Herráez A, Cervantes Ruipérez A, Gallardo Rincón D, García García E, González Martín A. GEICO Group. Treatment guidelines in ovarian cancer. *Clin Transl Oncol*. 2007;9(5):308-316.
7. González Martín A, Redondo M, Jurado A, De Juan I, Romero I, Bover JM y col. *Clin Transl Oncol*. 2013;15:509-525.
8. Khan AR, Khan S, Zimmerman V, Baddour LM, Tleyjeh IM. Quality and strength of evidence of the Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines. *Clin Infect Dis*. 2010;51(10):1147-1156.
9. Gentry-Maharaj A, Menon U. Screening for ovarian cancer in the general population. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012; 26(2):243-256.
10. Van Gorp T, Veldman J, Van Calster B, Cadron I, Leunen K, Amant F, et al. Subjective assessment by ultrasound is superior to the risk of malignancy index (RMI) or the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in discriminating benign from malignant adnexal masses. *Eur J Cancer*. 2012;48(11):1649-1656.
11. Bast RC, Klug TL, St. John E, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1983;309:883-887.
12. Klug TL, Bast RC Jr, Niloff JM, et al. Monoclonal antibody immunoradiometric assay for an antigenic determinant (CA 125) associated with human epithelial ovarian carcinomas. *Cancer Res*. 1984;44:1048-1053.
13. Kabawat SE, Bast RC Jr, Knapp RC, et al. Immunopathologic characterization of a monoclonal antibody that recognizes common surface antigens of human ovarian tumors of serous, endometrioid and clear cell types. *Am J Clin Pathol*. 1983;79:98-104.
14. Daoud E, Bodor G, Weaver Ch, et al. CA-125 Concentrations in Malignant and Nonmalignant Disease. *Clin Chem*. 1991;37(11):1968-1974.
15. Kenemans P, Bon GG, Kessler A, et al. Multicenter Technical and Clinical Evaluation of a Fully Automated Enzyme Immunoassay for CA 125. *Clin Chem*. 1992;38(8):1466-1471.
16. Hasholzner U, Stieber P, Baumgartner L, et al. Methodological and Clinical Evaluation of Three Automatized CA 125 Assays Compared with CA 125 II RIA. *Tumor-diagn Ther*. 1994;15:114-117.
17. Ruibal A, Encabo G, Martinez-Miralles E, et al. CA 125 seric levels in nonmalignant pathologies. *Bull Cancer*. 1984;71(2):145-146.
18. Zahner J, Schmitz FJ, Schmitz G, et al. CA 125 - ein Tumormarker in der Inneren Medizin? *Lab Med*. 1995; 19:185-188.
19. Stieber P, Fateh-Moghadam A. Sensible Use of Tumormarkers. Dtsch: Tumormarker und ihr sinnvoller Einsatz. ISBN 3-926725-07-9 dtsch/engl. Juergen Hartmann Verlag Marloffstein-Rathsberg (1993).
20. Kirchhoff C. Molecular characterization of epididymal proteins. *Rev Reprod*. 1998;3:86-95.
21. Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res*. 2003;63:3695-3700.
22. R. Drapkin, H.H. von Horsten, Y. Lin, S.C. Mok, C.P. Crum, W.R. Welch, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res*. 2005;65:2162-2169.
23. C. Romagnolo et al. HE4, CA125 and risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) as diagnostic tools for ovarian cancer in patients with a pelvic mass: An Italian multicenter study. *Gynecol Oncol*. 2016;141:303-311.
24. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard W, Verch T, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patient with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*. 2008;108:402-408.
25. Angioli et al. The role of novel biomarker HE4 in endometrial cancer: a case control prospective study. *Tumor Biol*. (2013)34:571-576.
26. Hellstrom I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, Ledbetter JA, Schummer M, McIntosh M et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res*. 2003;63:3695-3700.
27. Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*. 2008;108:402-408.
28. Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol Oncol*. 2008;110:196-201.
29. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol*. 1989; 7:1748-1756. Disponible en: <http://www.globalph.com/carboplatin.htm>.



Mejorar la salud de las personas mediante la innovación líder en medicina



Originales

Dispositivos y guía de administración vía inhalatoria

Rev. OFIL 2017, 27;1:31-46

Fecha de recepción: 30/03/2016 - Fecha de aceptación: 26/04/2016

GARCÍA CASES S¹, CARO ARAGONÉS I², AGUINAGALDE TOYA A³, GASPAR CARREÑO M⁴, MARQUEZ PEIRÓ JF⁵

1 Servicio de Farmacia Centro Sociosanitario La Florida. Alicante (España)

2 Servicio de Farmacia Clínica Mutua Balear. Palma de Mallorca (España)

3 Servicio de Farmacia Hospital Hospital Beata María Ana. Madrid (España)

4 Servicio de Farmacia Hospital Intermutual de Levante. Valencia (España)

5 Servicio de Farmacia Vithas Hospital Perpetuo Internacional. Alicante (España)

RESUMEN

La vía inhalatoria es la vía de elección para la administración de la mayoría de los fármacos empleados habitualmente en el tratamiento de las enfermedades pulmonares obstructivas. La principal ventaja que aporta es que, debido a la acción tópica, se consigue un efecto rápido y directo con la menor dosis posible y sin los efectos secundarios de la vía sistémica. Sin embargo, la vía de administración inhalatoria presenta el inconveniente de utilizar dispositivos de complejo funcionamiento y técnica de inhalación difícil de ejecutar por parte del paciente.

Conocer el funcionamiento de estos dispositivos por los

Palabras clave: **Administración, vía inhalatoria, producto sanitario, cartucho presurizado, polvo seco, nebulizador, cámara de inhalación, servicio de farmacia.**

pacientes y por el personal sanitario garantiza el éxito del tratamiento.

Por ello, y conocidas las limitaciones que existen con la vía de administración inhalatoria, el Grupo de trabajo de Productos Sanitarios (GPS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) ha elaborado un documento de recomendaciones sobre dispositivos y guía de administración vía inhalatoria. Este artículo, pretende resumir el documento con el objetivo de detallar el funcionamiento de los distintos dispositivos y los pasos que ha de seguir el paciente para obtener mayor provecho y eficacia del tratamiento, logrando mejores resultados de salud.

Devices and guide of administration by inhalation

SUMMARY

The inhalation route is the route of choice for the administration of most of the drugs commonly used in the treatment of obstructive pulmonary diseases. The main advantage is that, due to the topical action, a quick and direct effect is achieved with the lowest possible dose and without the side effects of the systemic route. However, the route of inhalation administration

has the drawback of using complex devices and inhalation technique difficult to perform by the patient.

Knowing the operation of these devices by the patients and by the health personnel guarantees the success of the treatment.

Therefore, and knowing the limitations that exist with the route of administration inhalation, the Working

Group of Sanitary Products (GPS) of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH) has developed a document of recommendations on devices and guide administration by inhalation. This article intends to summarize the document with the objective of detailing the operation of the different devices and the steps that the patient has to follow in order to obtain greater benefit and efficiency of the treatment, achieving better health results.

Key Words: **Administration, inhalation, sanitary product, pressurized cartridge, dry powder, nebulizer, inhalation chamber, pharmacy service.**

Correspondencia:

Sergio García Cases

Avda. Tomás Aznar Doménech, 43

03007 Alicante

Correo electrónico: garcia_sercas@gva.es

INTRODUCCIÓN

La vía inhalatoria es de elección para la administración de fármacos como los broncodilatadores y antiinflamatorios en el tratamiento de enfermedades obstructivas de las vías aéreas (asma y EPOC, principalmente). La principal ventaja de esta vía de administración es la de conseguir una acción rápida y directa con la menor dosis posible y provocar menores efectos secundarios que la vía sistémica. En cambio, su principal inconveniente es que el paciente debe conocer correctamente la técnica de administración, aspecto bastante complejo que se traduce en la necesidad de implicar al profesional sanitario a conocer los múltiples dispositivos que existen comercializados para educar al propio paciente y garantizar la eficacia terapéutica.

Un estudio multicéntrico realizado sobre personal de enfermería mostraba que el 8,7% conocían los doce dispositivos presentados y sólo el 14% tenían un adecuado conocimiento de la terapia inhalatoria¹.

Existen estudios que muestran que el porcentaje de pacientes que emplean correctamente los cartuchos presurizados oscilan entre el 0% y el 77%, y en el caso de los dispositivos de polvo seco entre el 0% y el 66%².

Por todo ello, el Grupo de trabajo de Productos Sanitarios (GPS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), ha elaborado el documento *Dispositivos y guía de administración vía inhalatoria* que se habilitará en la web de grupo <http://gruposedetrabajo.sefh.es/gps/> próximamente.

OBJETIVO

Detallar tanto las características técnicas de los dispositivos comercializados como los pasos a seguir por el paciente, para la administración del medicamento a través de la vía inhalatoria.

METODOLOGÍA

Se realiza una revisión bibliográfica sobre la clasificación, características y funcionamiento de los distintos dispositivos de administración de fármacos por vía inhalatoria, excluyendo aquellos dispositivos que se han retirado o no se encuentran comercializados en España tras consultar la página de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y/o tras contactar con los laboratorios farmacéuticos.

Se revisa la posología y recomendaciones de la administración de los fármacos incluidos en los distintos dispositivos a través de sus monografías, prospectos y fichas técnicas.

DESARROLLO Y CONTENIDO DEL DOCUMENTO

Definición y conceptos generales

La aerosolterapia es el tratamiento que utiliza la vía respiratoria para la administración de un fármaco, en líquido o polvo, en forma de aerosol, entendiendo como tal la suspensión de partículas microscópicas de sólidos o líquidos en el aire o en otro gas. El fármaco es liberado mediante el gas que actúa como vehículo para llegar al tracto respiratorio, donde se deposita de forma variable, según diferentes factores.

Los factores que influyen en el depósito pulmonar son los siguientes^{3,4}:

1. *Tamaño de las partículas*: los inhaladores y nebulizadores generan aerosoles de partículas de distinto tamaño que se clasifican por el diámetro de masa media aerodinámica (DMMA). El tamaño óptimo para que las partículas se depositen en los alveolos y pequeñas vías respiratorias es el de 0,5-5 μm de DMMA (las partículas de diámetro entre

0,5 y 2 μm se desplazan de forma errática por las vías aéreas y alvéolos (movimiento browniano) depositándose en las zonas más periféricas). Tras la inhalación sedimentan en los bronquios distales por gravedad. Flujos inspiratorios bajos (30 L/min) favorecen la sedimentación al alargar el tiempo de residencia de las partículas, lo cual les permite acceder a las pequeñas vías aéreas y si se realiza un tiempo de apnea postinhalación adecuado. Las partículas grandes, de 5-10 μm , se impactan por inercia en las grandes vías respiratorias y aquí su depósito es mayor si el flujo es alto. Las mayores de 10 μm se depositan en la orofaringe y el 90% de ellas se absorbe por vía sistémica. Las inferiores a 0,5 μm no llegan a depositarse y, o se expulsan con la espiración, o atraviesan la membrana alveolo-capilar.

2. *Calibre y anatomía de la vía aérea*: las diferencias anatómicas intervienen en el depósito del fármaco. En niños pequeños, el depósito pulmonar de la medicación es aproximadamente la décima parte del adulto. En lactantes, la respiración nasal se comporta como un filtro que incrementa el depósito del fármaco en las vías aéreas superiores y lo disminuye en el pulmón. En pacientes con asma grave el calibre basal de la vía aérea, más pequeño, altera el perfil de absorción temprana.

3. *Velocidad de emisión*: cuanto mayor sea la velocidad de salida de las partículas, mayor será el impacto en la vía aérea superior.

4. *Volumen de aire inhalado*: un volumen inspiratorio alto favorece el depósito intrapulmonar.

5. *Flujo inspiratorio*: el ideal es entre 30 y 60 L/min.

6. *Apnea post-inhalación*: debe ser de unos 10 segundos. Ello favorece la sedimentación de partículas en la vía aérea inferior.

7. *Técnica de inhalación*: es uno de los factores más importantes que determina la biodisponibilidad del fármaco en la vía aérea inferior y la eficacia terapéutica de los inhaladores.

Dispositivos

Existen tres grandes grupos de dispositivos para la administración de aerosoles: inhaladores en cartucho presurizado, con o sin cámara de inhalación, inhaladores de polvo seco y nebulizadores.

1. *Inhaladores en cartucho presurizado (en suspensión o solución)*

Dispositivos multidosis que utilizan un cartucho presurizado dosificador o de dosis medida o controlada llamados pMDI o MDI (en inglés *pressured metered dose inhaler*). Producen un aerosol con partículas sólidas de DMMA entre 1-8 μm ⁴. El cartucho contiene el fármaco en solución/suspensión con un propelente además de otros excipientes y dispone de una válvula dosificadora. El gas propelente habitualmente utilizado hasta hace unos años, el clorofluorocarbono (CFC), perjudicial para la capa de ozono, ha sido sustituido por hidrofluoroalcanos (HFA)⁴. Además, el uso de HFA, al aumentar la temperatura y disminuir la fuerza de salida del aerosol, puede reducir el efecto freon-frío y el depósito orofaríngeo⁵, con respecto a las antiguas formulaciones con CFC.

Existen cuatro tipos de inhaladores presurizados (ICP): los convencionales, los de partículas extrafinas, los activados y el sistema JET. También, por sus características y tal como referencian otros autores, se puede englobar en el grupo DMI al dispositivo de niebla fina Respimat[®], (que presenta el fármaco en solución en un cartucho no presurizado).

(La tabla 1 muestra las ventajas e inconvenientes de cada uno de ellos)^{3,4,6}.

Tabla 1
Ventajas e inconvenientes de los MDI

	Ventajas	Inconvenientes
MDI en general	- Dispositivos pequeños y fáciles de transportar - Dosificación exacta y reproducible - Percepción inmediata por parte del paciente de que la inhalación se ha realizado - Se acoplan a las cámaras de inhalación - Flujos inspiratorios mínimos efectivos bajos (<30L/min)	- Necesidad de sincronización entre la inspiración y la activación (excepto en los activados por autodisparo y JET®) - Es necesaria una formación adecuada del paciente para el uso óptimo de los dispositivos - Hay que agitar antes de uso (salvo formulaciones en solución) - Posible efecto freon-frío por los propelentes - La mayoría no presentan contador de dosis - Los que contienen formoterol deben refrigerarse durante almacenamiento
ICP convencionales	- Amplia variedad de principios activos comercializados	- Sincronización muy precisa inspiración/activación - Alto depósito orofaríngeo - Bajo depósito pulmonar
ICP partículas extrafinas	- No requieren agitar el dispositivo antes de realizar la administración - Menor impacto orofaríngeo y mayor depósito pulmonar - Requieren dosis menores de fármaco - No requiere una sincronización tan precisa entre la salida del fármaco y la inspiración	- Pocos fármacos disponibles
ICP activados	- El autodisparo evita las dificultades que se derivan de la necesidad de coordinar el disparo y la inhalación	- Más voluminosos que los cartuchos convencionales - Actualmente no existe en España ningún medicamento comercializado para su administración mediante estos dispositivos
Sistema JET®	- Evita coordinación entre activación/inspiración⁷ - Disminuye el depósito orofaríngeo⁷	- Sin válvula unidireccional - Un principio activo comercializado
Respimat®	- No requiere agitar el dispositivo antes de realizar la administración - Menor impacto orofaríngeo y mayor depósito pulmonar que los ICP convencionales - Requiere dosis menor de fármaco - Facilidad de coordinación en la administración - Sin propelentes - Contador de dosis	- Pocos fármacos disponibles - Se ha de cargar el cartucho - Dificultad en el proceso de carga de las dosis en algunos pacientes

a) Los dispositivos inhaladores presurizados convencionales se componen de:

- Cartucho presurizado (contenedor metálico), con capacidad para unos 10 ml que contiene el fármaco activo en suspensión o solución⁷ con el propelente.
- Válvula dosificadora: el cartucho va asociado a una válvula que permite liberar con cada pulsación, una dosis predeterminada, controlada y reproducible del fármaco.
- Contenedor externo: material de plástico en el que encajan las dos piezas anteriores. Va provisto de un orificio de salida, boquilla y capuchón protector.

La presión ejercida sobre el cartucho acciona la válvula y permite la salida del aerosol a través de la boquilla, siendo necesaria la coordinación entre esta presión y la inspiración por parte del paciente.

b) Los dispositivos inhaladores presurizados de partículas extrafinas son similares a los anteriores, en apariencia. Liberan un aerosol de partículas de menor tamaño (1-2 µm) y más lento, lo cual facilita la coordinación y da lugar a un depósito pulmonar elevado, disminuyendo el impacto en la cavidad orofaríngea⁸. El fármaco se presenta en solución y no en suspensión, lo cual obvia la necesidad de agitarlos antes de su uso. En España están comercializados⁹:

- Sistema Modulite® (disponible en la combinación de beclometasona y formoterol).

- Sistema Alvesco® (ciclesonida).

c) Los dispositivos inhaladores presurizados activados son inhaladores con sistema de autodisparo, en los que la válvula dispensadora se activa con la inspiración del paciente, por lo que no es necesaria la coordinación entre dicha inspiración y la activación del dispositivo. Son sistemas multidosis y algo mayores que los convencionales, pero compactos, ya que no permiten la extracción del cartucho. Proporcionan un mayor depósito pulmonar que los convencionales⁴.

Existen dos dispositivos de inhaladores presurizados activados: sistema Autohaler® y el sistema Easybreath® (no comercializados actualmente en España).

d) Los inhaladores presurizados JET: cartucho presurizado que incorpora un espaciador circular de volumen muy pequeño (103 ml) y sin válvula unidireccional. Al inspirar se origina un flujo en forma de torbellino de manera que el fármaco circula en espiral⁶. Sería una variante de un ICP con cámara, de menor tamaño. En España se comercializa un medicamento que utiliza este sistema que contiene budesonida (Ribujet®).

e) Los inhaladores de niebla fina Respimat®: el fármaco se encuentra en solución en el cartucho. Se libera una dosis de fármaco sin necesidad de propelentes, mediante la energía mecánica generada por un resorte que

lo comprime. La solución atraviesa un filtro que genera una fina nube de aerosol, más lenta y con partículas menores que los ICP convencionales. Actualmente en España se encuentran comercializados con este dispositivo el tiotropio, olodaterol y la asociación de ambos.

La técnica de inhalación y el proceso de limpieza y mantenimiento de los distintos dispositivos se detallan en las tablas 2 y 3 respectivamente⁷.

1.1. Cámaras de inhalación

Las cámaras de inhalación o espaciadores son dispositivos que se intercalan entre el cartucho presurizado y la boca del paciente para simplificar la técnica de inhalación (Tabla 4) y mejorar su eficiencia. En general presentan una válvula que se abre con la inspiración a flujos inspiratorios bajos y origina una circulación unidireccional del aerosol impidiendo su retorno¹⁰. Algunas presentan 2 vál-

vulas (inspiratoria y espiratoria). Permiten que las partículas del aerosol queden en suspensión en el interior de la cámara y puedan ser inhaladas sin necesidad de coordinar el disparo con la inspiración. Proporcionan partículas de menor diámetro y favorecen la impactación de partículas de mayor tamaño en las paredes del espaciador⁴, disminuyendo el depósito orofaríngeo, y por tanto reduciendo efectos secundarios. Las ventajas e inconvenientes del uso de cámaras de inhalación se muestran en la tabla 5.

Hay una amplia gama de modelos de uso universal o adaptables a determinados inhaladores presurizados (Tabla 6). Pueden ir acompañados de una mascarilla, utilizada preferentemente en pacientes pediátricos. Además, por sus características, las cámaras también son ampliamente utilizadas en geriatría.

Tabla 2
Técnica de inhalación de los distintos MDI

	Modo de empleo
ICP convencionales	1. Agitar el dispositivo (excepto alguna presentación en solución) y destaparlo. Si se usa por primera vez, realizar 2-4 pulsaciones al aire 2. Cogerlo en forma de L, con los dedos índice (arriba) y pulgar (abajo). Mantenerlo en posición vertical 3. Espirar y aplicar los labios a la boquilla 4. Inspirar profundamente, accionando el inhalador al comienzo de la inspiración. Inspirar lentamente 5. Contener la respiración contando hasta 10 y expulsar el aire lentamente 6. Si hay que repetir la dosis, esperar 1 ó 2 minutos y repetir todos los pasos para cada inhalación 7. Enjuagar la boca con agua
ICP partículas extrafinas	Similar a las de un ICP convencional. No hay que agitar el dispositivo antes de realizar la administración, debido a que el fármaco está en solución
ICP activados	1. Retirar la tapa, agitar y mantenerlo en posición vertical 2. Levantar la palanca superior (Autohaler) o abrir tirando hacia abajo de la tapa para cargar el dispositivo (Easybreath) 3. Realizar una espiración lenta y profunda 4. Mantener la boquilla entre los dientes con sellado de los labios 5. Inspirar lentamente y no detenerla cuando se dispare 6. Retirar el cartucho y mantener apnea de unos 10 segundos 7. Bajar la palanca y tapar el inhalador (Autohaler) o subir la tapa del inhalador (Easybreath) 8. Enjuagar la boca con agua
Sistema JET	1. Colocar el pulsador-espaciador JET en posición vertical. Retirar el capuchón protector del pulsador-espaciador JET 2. Agitar enérgicamente 3. Realizar una espiración profunda (expulsar el aire por la nariz) 4. Colocar firmemente entre los labios la boquilla del pulsador-espaciador JET. Presionar con el dedo índice sobre el frasco e inspirar profundamente, incluso después de algunos segundos (con cada pulsación pueden realizar varias inspiraciones sucesivas a través del JET) 5. Terminada la inspiración, retener la respiración el mayor tiempo posible y cerrar el pulsador-espaciador JET con el capuchón protector 6. Enjuagar la boca con agua
Respimat	En el primer uso se ha de insertar el cartucho en el inhalador 1. Sujetar el inhalador en posición vertical con la tapa verde/amarilla cerrada 2. Girar la base media vuelta hasta que haga clic 3. Abrir completamente la tapa verde/amarilla 4. Espirar lenta y profundamente 5. Cerrar los labios alrededor del final de la boquilla sin cubrir las válvulas de aire. Dirigir el inhalador hacia la parte posterior de la garganta 6. Presionar el botón de liberación de dosis mientras inspira lenta y profundamente a través de la boca y continuar inspirando lentamente. 7. Mantener la respiración durante 10 segundos o hasta que le sea posible 8. Enjuagar la boca con agua 9. Si el inhalador es nuevo o no lo ha utilizado durante más de 7 días, libere varias pulsaciones hacia el suelo hasta observar una nube

Tabla 3
Limpieza y mantenimiento de los MDI/cámaras de inhalación

Limpieza y mantenimiento de los pMDI/cámaras de inhalación	
Convencionales	- Extraer el cartucho que contiene el aerosol y limpiar semanalmente la carcasa de plástico y el protector de la boquilla, con un paño húmedo o con agua templada jabonosa y aclarar con agua - Secar bien para evitar que quede agua en la base donde se asienta la válvula - Algunos fabricantes indican limpiar la boquilla con un paño seco y no extraer el cartucho. Se recomienda seguir las instrucciones del prospecto
Partículas extrafinas	- Limpiar semanalmente la boquilla con un pañuelo seco por dentro y por fuera - Usar un pañuelo seco y doblado, y limpiar la parte frontal del pequeño orificio por el que sale el medicamento - No utilizar agua ni otros líquidos
Activados	- Limpiar semanalmente la boquilla con un paño o papel limpio y seco - No lavar o poner ninguna parte de su inhalador en agua - Precaución: no introducir el paño o papel en ninguna parte del Autohaler® porque puede dañar su mecanismo. No separar el dispositivo del Autohaler®
Sistema JET	- La limpieza puede efectuarse con agua tibia después de extraer el frasco, secándolo después
Respimat	- Limpiar semanalmente la boquilla incluyendo la parte metálica con un trapo húmedo o un pañuelo - Si es necesario, limpiar la parte exterior con un trapo húmedo
Cámaras de inhalación	- Desmontar y lavar todas las piezas con agua y jabón al menos una vez por semana - Dejar secar sin frotar - Rechazar si presentan fisuras

Tabla 4
Técnica de inhalación de las cámaras de inhalación

Cámaras de inhalación
- Montar la cámara, acoplando las diferentes piezas - Quitar la tapa del aerosol, ponerlo en posición vertical y agitarlo - Acoplar el aerosol en la cámara - Efectuar una espiración lenta y profunda - Acoplar la cámara al paciente: colocar la boquilla en la boca entre los dientes, manteniendo el inhalador en posición vertical y cerrando los labios alrededor de la boquilla - Presionar el pulsador - Inspirar profundamente el contenido de la cámara - Contener la respiración 10 segundos - Retirar la cámara - Tapar y guardar el aerosol - Desmontado y lavado de las piezas de la cámara En caso de utilizar mascarilla: - Colocar la mascarilla apretada alrededor de boca y nariz, con el inhalador en posición vertical - Presionar el pulsador - Mantener la posición de la mascarilla mientras el paciente respira tranquilamente de 4 a 6 veces

Tabla 5
Ventajas e inconvenientes de las cámaras de inhalación

Ventajas	Inconvenientes
- No precisan coordinación entre pulsación/inhalación - Se puede administrar fármacos inhalados a niños pequeños y pacientes no colaboradores con la ayuda de una mascarilla - Aumentan el depósito pulmonar - Disminuyen el depósito orofaríngeo, y en consecuencia los efectos secundarios - Existe variedad en el material, con distintos volúmenes y válvulas, con/sin mascarilla	- Tamaño y manejabilidad - Incompatibilidad entre cámaras y dispositivos de algunas cámaras - Limpieza periódica - Efecto electrostático (menor en las cámaras de metal y en algunas de plástico fabricadas con material antiestático) - No todas están financiadas por el Sistema Sanitario

Tabla 6
Características de las cámaras espaciadoras

Aerochamber plus flow-vu	Aeropep Plus	Babyhaler	Compact Space Chamber Plus
- 145 cc - Mascarilla: adultos, neonatal y pediátrica - Dos válvulas (inspiratoria y espiratoria) - Universal	- 150 cc - Sin mascarilla - 1 válvula - Universal	- 350 cc - Dos tamaños de mascarilla: para bebés (hasta 2 años) y niños hasta 5 años - Dos válvulas (inspiratoria y espiratoria) - No universal	- 160 cc - Con o sin mascarilla - Mascarilla: pequeña, mediana y grande - 1 válvula - Universal
			
Dosivent	Falcon Air	Fisonair	Inhalventus
- 150 cc - Con o sin mascarilla - Mascarilla pediátrica y adulto - 1 válvula - Universal	- Mascarilla adulto, pediátrico y lactantes - Sin válvula unidireccional - Universal	- 800 cc - Sin mascarilla - 1 válvula - No universal	- 750 cc - 1 válvula - Sin mascarilla - No universal
			
Nebulfarma	Optichamber Diamond	Pediatric Chamber	Prochamber
- 250 cc - Con o sin mascarilla - Mascarilla: adulto, pediátrico y lactante - 2 válvulas - Universal	- 140 cc - Con o sin mascarilla - Mascarilla: adulto, infantil y neonato - Dos válvulas (inspiratoria y espiratoria) - Universal	- 175 cc - Mascarillas neonato e infantil - Doble válvula inh/exhal - Universal	- 145 cc - Con o sin mascarilla - 1 válvula - Universal
			
Volumatic		Vortex	
- 750 cc - Sin mascarilla - 1 válvula - No universal		- 193 cc - Con o sin mascarilla - Mascarilla neonatos, pediátrico y adultos - 1 válvula - Universal	
			

2. Inhaladores de polvo seco

Se les designa DPI (Dry Powder Inhalers), surgen como alternativa a los Inhaladores en cartucho presurizado para solucionar los problemas de coordinación entre la activación del dispositivo y la inhalación. Liberan polvos micronizados activados por el flujo inspiratorio del paciente, generando dispersiones de tamaño de partícula comprendido entre 1-2 μm . Los excipientes sólidos empleados en la dilución del principio activo son de mayor tamaño de partícula 25-50 μm para evitar su paso a las vías aéreas inferiores e impactando en la orofaringe^{3,10}.

Un aspecto importante que hay que considerar es la resistencia interna al flujo de aire inspiratorio, que se precisa para producir en el dispositivo un descenso de presión de 4 kPa. Los DPI de baja resistencia (Aerolizer®, Breezhaler®) requieren un flujo inspiratorio superior a 90 L/min; los de resistencia media (Accuhaler®, Diskhaler®, Genuair®, Novolizer®, Nexthaler®) entre 60-90 L/min y los de alta resistencia (Easyhaler®, Handihaler®, Twistha-

ler®) un flujo necesario inferior a 50 L/min. Los DPI con alta resistencia tienden a producir un mayor depósito pulmonar que los de baja resistencia, aunque su relevancia clínica no está establecida. Por otro lado, flujos inspiratorios elevados favorecen el depósito central en detrimento del periférico.

Existe una gran diversidad de modelos, atendiendo a la forma de presentación de los polvos, se distinguen tres tipos: sistemas predosificadores unidosis, sistemas predosificadores multidosis y sistemas depósito.

Las ventajas e inconvenientes de los distintos tipos de inhaladores de polvo seco se muestran en la tabla 7.

Sistema predosificadores unidosis: el fármaco se presenta en el interior de una cápsula gelatinosa que se coloca en el dispensador en cada toma y, tras perforarse, se inhala⁷.

Existen seis tipos de dispositivos predosificadores unidosis de polvo seco: Aerolizer®, Breezhaler®, Handihaler®, Turbospin®, Staccato® y Podhaler®.

Tabla 7
Ventajas e inconvenientes de los inhaladores de polvo seco

	Ventajas	Inconvenientes
Polvo seco DPI en general	- No precisan coordinación - La dosis liberada del fármaco es uniforme - Depósito pulmonar superior a los otros sistemas - Dispositivos pequeños y fáciles de transportar - No utilizan gases contaminantes - Informan de las dosis que quedan disponibles	- Precisan un flujo inspiratorio variable según el dispositivo - Alto depósito orofaríngeo - La humedad puede alterar las partículas en algunos dispositivos - Ausencia de agentes propulsores dificulta la percepción de la administración del medicamento
Sistema predosificador unidosis	- El paciente ve si el medicamento desaparece de la cápsula con la inhalación, asegurando que lo ha recibido - El paciente puede repetir la inhalación cuando todavía queda polvo en la cápsula	- Necesidad de flujos inspiratorios más altos que los sistemas multidosis - Necesidad de perforar la cápsula
Sistema predosificador multidosis	- Dispositivos de mayor versatilidad y comodidad de manejo que los predosificadores unidosis	- La humedad puede apelmazar las partículas - La espiración sobre la boquilla hace perder la dosis preparada para ser inhalada
Sistema depósito	- Contiene cantidades elevadas de fármaco, lo que permite mayor número de dosis que los sistemas predosificados	- Se encuentran menos protegidos de la humedad ambiental

a) El sistema Aerolizer® utiliza un mecanismo rotacional y se usa para la administración de formoterol. Comprende de un capuchón azul que protege la boquilla de la base y la base que permite la liberación adecuada de medicamento en la cápsula.

b) El sistema Breezhaler® presenta un diseño parecido al Aerolizer. A diferencia de éste, la boquilla se abre doblandose sobre el propio dispositivo. Se usa para la administración de indacaterol y bromuro de glicopirronio de forma individual o combinados.

c) El sistema de inhalación Handihaler® es una versión más avanzada del anterior, con un diseño más compacto de líneas redondeadas. Consta de tres piezas unidas por un sistema de bisagra, incorpora una tapa al dispositivo, que es necesario volver a encajar la boquilla para después perforarla con el pulsador lateral. Este sistema dispone de una ventana transparente que permite comprobar la correcta colocación de la cápsula. Se emplea para la administración de bromuro de tiotropio.

d) El sistema Turbospin® es un inhalador de polvo seco impulsado por el flujo inspiratorio. Se emplea para la administración de colistimetato de sodio en patología infecciosa de la vía aérea (infecciones pulmonares por cepas sensibles de P. aeruginosa en fibrosis quística o bronquiectasia).

e) Sistema Staccato®. El dispositivo Staccato es un inhalador de un solo uso, que contiene en su interior un elemento calefactor recubierto de principio activo sin excipientes. Cuando el paciente inhala por la boquilla del dispositivo, se vaporiza el fármaco. El vapor se condensa en la corriente de aire inhalado formando partículas de aerosol del tamaño apropiado para una administración al pulmón profundo.

El dispositivo Staccato® se emplea para la administración de loxapina inhalada para el tratamiento de la agitación asociada a esquizofrenia o trastorno bipolar^{11,12}.

f) El sistema Podhaler® utiliza la tecnología PulmoSphere® para administrar tobramicina en partículas porosas y de baja densidad, fabricadas mediante un proceso de secado por pulverización de una emulsión, lo que mejora la eficacia de precipitación intrapulmonar (frente a las precipitaciones en la orofaringe y externas), rapidez y comodidad de la administración frente a la formulación nebulizada¹³.

La técnica de inhalación de los distintos dispositivos predosificadores unidosis se muestra en la tabla 8⁷.

Sistemas predosificadores multidosis: Las dosis del fármaco se encuentran individualizadas en pequeños depósitos denominados alveolos, dispuestos en unidades portadoras o de administración. El número de dosis de estas unidades es variable y dependen del sistema utilizado.

Existen cuatro tipos de dispositivos predosificadores multidosis de polvo seco: Diskhaler®, Accuhaler®, Forspiro® y Elipta®.

a) El sistema Diskhaler® presenta forma ovoidea, aplana y dimensiones reducidas. Posee un cuerpo central, extraíble, provisto de un soporte de la unidad de administración y una boquilla de aspiración. Utiliza sólo cuatro dosis de fármaco en alveolos individuales, situados en la periferia de un disco pequeño denominado Rotadisk®. Hay que levantar la tapa del dispositivo, para que un punzón perfora el blíster situado frente a la boquilla y mediante una aspiración profunda, se inhala el polvo a través de la boquilla. Este sistema se ha utilizado como inhalador de Zanamivir.

b) El sistema Accuhaler® presenta un dispositivo con 60 dosis dispuestas en un blíster enrollado dentro del inhalador. Se abre girando la carcasa externa que deja al descubierto la boquilla y una palanca. Al pulsar ésta, se desliza el obturador de la boquilla y se destapa la dosis. Tras la inhalación, basta con volver a girar en sentido contrario la carcasa externa. Dispone de una pequeña ventana que indica el número de dosis restantes, las 5 últimas sobre fondo rojo. El sistema Accuhaler® se emplea para la administración de salmeterol, propionato de fluticasona o la combinación de ambos.

c) El sistema Forspiro® es una variante del sistema Accuhaler®, que a diferencia de éste, incorpora un código BiDi tanto en el envase como en el inhalador que permite acceder a un video con información del inhalador y las normas de correcta administración del fármaco. Además también presenta la "ventana de cumplimiento" que permite al usuario ver los alveolos del blíster ya utilizados y confirmar que ha realizado correctamente la inhalación. Este dispositivo se emplea para la administración de la combinación salmeterol y fluticasona.

Tabla 8
Técnica de inhalación de los distintos dispositivos predosificadores unidos de polvo seco

Paso	Aerolizer	Breezhaler	Handihaler	Turbospin	Podhaler	Staccato
1	Retire el capuchón protector		Abrir el capuchón perforador apretando el botón perforador hasta el fondo	Retire la capucha. Sale tirando suavemente de ella	Extraiga el inhalador de su estuche desenroscando la parte superior	Rasgar la bolsa de aluminio y extraer el inhalador de su embalaje. No abrir la bolsa hasta que se vaya a usar
2	Abra el compartimento para la cápsula. Sujete la base del inhalador y gire la boquilla	Abra el compartimento para la cápsula. Sujete firmemente la base del inhalador e incline la boquilla	Abra el capuchón protector y la boquilla levantándolos hacia arriba y hacia detrás	Desenrosque la boquilla dejando al descubierto la cámara del inhalador		
3	Asegúrese que sus dedos estén secos y coloque una cápsula en el compartimento inmediatamente antes de usar. No coloque la cápsula en la boquilla					
4	Cierre el compartimento para la cápsula girando la boquilla hasta oír un clic	Cierre el inhalador hasta que oiga un clic		Vuelva a colocar la boquilla enroscándola en su lugar		Tirar fuerte de la pestaña del plástico desde la parte posterior del inhalador. Se encenderá una luz verde que indica que el inhalador está listo para usar. Una vez retirada la pestaña, el producto debe utilizarse en un plazo de 15 minutos
5	Sujete el dispositivo en posición vertical con la boquilla hacia arriba y agujeree la cápsula presionando ambos pulsadores al mismo tiempo. Oirá un clic tras perforar		Sujete el dispositivo con la boquilla hacia arriba, presionar a fondo el botón perforador una sola vez y soltarlo. Se habrá perforado la cápsula	Sujete el dispositivo hacia arriba, presione el pistón suavemente hacia arriba hasta llegar a la línea visible. Esto fijará la cápsula en su lugar. Siga empujando el pistón hasta llegar al tope y entonces suéltelo. La cápsula quedará perforada	Sujete el dispositivo con la boquilla hacia abajo, perfore la cápsula presionando el botón azul a fondo y luego suéltelo. Ahora está listo para inhalar la cápsula en 2 inhalaciones separadas	
6	Espire completamente. Nunca se debe espirar dentro de la boquilla					
7	Introduzca la boquilla en su boca, cierre los labios en torno a la boquilla firmemente e inhale lentamente y con la mayor profundidad posible. La cápsula girará en la cámara y oirá un zumbido.					Inhale a través de la boquilla con inspiración profunda y continua. Compruebe que la luz verde se apaga tras la inhalación
8	Extraiga el dispositivo de la boca y retenga el mayor tiempo posible su respiración (10 segundos)					
9	Espire el aire a través de la nariz					
10	Repita los pasos 6-9 para asegurarse de que haya vaciado la cápsula. Abra el compartimento para la cápsula para comprobar que la cápsula está vacía				Realice unas cuantas respiraciones normales y cuando esté preparado repita los pasos 6-9	Si la luz verde permanece encendida, volver a repetir los pasos 6-9
11	Realice gárgaras con agua y enjuague su boca					
12	Abra la boquilla y elimine la cápsula vacía extrayéndola del compartimento					Inhalador de un solo uso

d) El sistema Ellipta® es otro dispositivo basado en la evolución del sistema Accuhaler®. Presenta una ventana de color y produce un clic al realizar la inspiración con el flujo apropiado. Dispone de un contador de dosis de 10 en 10. El sistema de inhalación Ellipta® se emplea actualmente para la administración de la combinación de furoato de fluticasona/vilanterol, bromuro de umeclidinio/vilanterol y bromuro de umeclidinio en monoterapia. Próximamente este dispositivo administrará estos tres fármacos en combinación.

La tabla 9 muestra la técnica de inhalación de los distintos dispositivos predosificadores multidosis⁷.

Sistemas depósito: Se caracterizan por presentar el fármaco en un depósito situado en el interior del sistema y la emisión de la dosis unitaria se efectúa por acción de un dispositivo dosificador. También utilizan lactosa como diluyente del principio activo. Contienen cantidades elevadas de principio activo lo que permite mayor número de dosis que los sistemas predosificados, pero se encuentran menos protegidos de la humedad ambiental.

Existen diversos sistemas comercializados: Turbuhaler®, Twisthaler®, Easyhaler®, Novolizer®, Genuair®, Nexthaler®, Clickhaler® y Spiromax® destinados para la administración de corticoides, broncodilatadores y otros fármacos. Se diferencian por el mecanismo utilizado en la dispersión de los polvos, y en los últimos años se han diseñado sistemas activos, caracterizados por utilizar tecnologías especiales para incrementarla.

a) El sistema Turbuhaler® es el inhalador de polvo seco de mayor difusión. El aire inhalado circula por unas conducciones helicoidales situadas en el interior del dispositivo, se origina un flujo turbulento de gran velocidad. El fármaco va diluido con una pequeña cantidad de lactosa para hacer posible la administración de dosis muy reducidas (todas las presentaciones, excepto la de budesonida, tienen como vehiculizante la lactosa). Para cargarlo se coloca en posición vertical, se realiza un giro de la base en dos direcciones, y el polvo se desplaza a unos orificios dosificadores en forma de cono truncado. Después se realiza la inspiración y las esférulas son arrastradas, adquieren una extraordinaria velocidad, se disgregan en partículas primarias de 1 µm de diámetro y penetran en las vías respiratorias. La dosis dispensada no es totalmente inhalada por el paciente, aproximadamente el 20% es retenida en la pieza bucal.

Recientemente se ha lanzado una versión actualizada, el Turbuhaler M3® que aporta tres importantes mejoras, boquilla más ergonómica, autolimpiable y contador de dosis.

El sistema Turbuhaler® se emplea para la administración de broncodilatadores (formoterol) y glucocorticoides (budesonida) en monoterapia o combinación.

b) El sistema Twisthaler® presenta características similares al anterior. Consta de una cámara y una prolongación o chimenea. Después de la inspiración, los polvos se desplazan a gran velocidad y durante su recorrido se produce una colisión entre las partículas, quedando reducidas a 6,5 µm. Funciona con relativa independencia del flujo de inspiración, y se ha demostrado que velocidades de 28-60 L/min liberan más del 90% de la dosis. Dispone de contador de dosis en la parte inferior. Este sistema de inhalación se emplea para la administración de mometasona.

c) El sistema Easyhaler® por su forma y sistema de carga recuerda a los inhaladores presurizados. Está diseñado para 200 dosis, e incorpora un sistema contador, mostrando los últimos 20 en color rojo. Consta de un cuerpo cilíndrico con un contenedor o depósito de los polvos, un pulsador

situado en la parte superior, un cilindro dosificador en volumen y una boquilla de aspiración lateral. La cantidad de principio activo correspondiente a una inhalación es extraordinariamente baja, por lo que se ha de mezclar con lactosa, que actúa como diluyente y transportador, permitiendo la dosificación y administración.

El funcionamiento es muy sencillo. Se presiona el pulsador y se produce un giro del cilindro, colocando el polvo de una dosis en el canal de salida. A continuación, en la aspiración del paciente, se origina un flujo de aire turbulento que junto al efecto Venturi producido arrastra al polvo, separando fármaco de excipiente. La formación de turbulencias favorece la disminución del tamaño de las partículas del fármaco por debajo de 6 µm y su penetración pulmonar. Las partículas de lactosa no se modifican y quedan retenidas en el sistema.

Está dotado de un mecanismo de seguridad que impide cargar dosis cuando se encuentra cerrado, y si durante el funcionamiento se pulsan erróneamente dos veces consecutivas, la segunda dosis se deriva a un depósito de reserva. El sistema de inhalación Easyhaler® se emplea para la administración de budesonida, beclometasona, y en otros países también el salbutamol.

d) El sistema Novolizer® es un inhalador con depósito recargable para un máximo de 200 dosis. La carga se realiza presionando un botón colocado en la parte superior. Muestra una ventana de color verde indicadora de la corrección de la dosis. Requiere un flujo inspiratorio mínimo de 60-90 L/min para que se libere la dosis, umbral necesario para generar una fracción de partículas finas clínicamente eficaz. El fármaco está mezclado con lactosa, y después de la inspiración llega hasta la boquilla, donde una hélice de centrifugación ayuda a la separación de los componentes. Se produce un cizallamiento de las partículas hasta alcanzar su tamaño óptimo, y después su desplazamiento en régimen laminar. Incorpora mecanismos de control visual, acústico y basado en el sabor, para confirmar que se ha realizado la inhalación correctamente. El sistema de inhalación Novolizer® se emplea para la administración de budesonida, formoterol y salbutamol.

e) El sistema Genuair® es un dispositivo basado en el sistema Novolizer®, que incorpora diversos sistemas de seguridad, como un mecanismo para evitar la repetición inadecuada de la dosis, un sistema de bloqueo al final de la última dosis para evitar el uso de un inhalador vacío y a diferencia de su predecesor, es desechable.

Estos aspectos se suman a los ya conocidos del Novolizer® de control visual, ventana de color y clic audible al realizar la inspiración con un flujo apropiado. Dispone de un contador de dosis restantes en el frontal del dispositivo, justo encima de la ventana de color. El sistema Genuair® se emplea para la administración de bromuro de aclidinio y la combinación bromuro de aclidinio/formoterol.

f) El sistema Nexthaler® es el primer dispositivo multidosis de polvo con partículas ultrafinas. De diseño compacto (la tapa se desliza sin separarse del dispositivo) y técnica de inhalación muy sencilla, basta con abrirlo y la dosis ya está preparada para su inhalación. Cuando se ha utilizado correctamente, se oye un clic, si se cierra el dispositivo sin inhalar el fármaco, la dosis vuelve al reservorio sin perderse. Dispone de un contador de dosis que no cambia si no se ha realizado una inhalación correcta, situación que puede ayudar a estimar el cumplimiento del paciente. El sistema de inhalación Nexthaler® se emplea para la administración de la combinación formoterol y beclometasona.

Tabla 9
Técnica de inhalación de los distintos dispositivos predosificadores multidosis de polvo seco

Paso	Diskhaler	Accuhaler	Forspiro	Ellipta
1	Quite la cubierta azul. Compruebe que la boquilla está limpia por dentro y por fuera	Sujete con una mano la carcasa externa y colocar el dedo pulgar de la otra mano en el hueco reservado para ello. Empujar con el dedo alejándolo de usted hasta oír un clic. Esto abrirá un pequeño orificio en la boquilla	Abrir hacia abajo la tapa protectora	Abrir la tapa cuando esté preparado para administrarse una dosis. No agitar el inhalador. Deslizar la tapa hacia abajo hasta oír un clic
2			Subir hacia arriba el borde de la palanca blanca y abrir completamente hasta oír un clic	
3			Presione con cuidado las zonas estriadas de agarre situadas en los laterales de la plataforma blanca con sus dedos índice y pulgar. Tire de ella hasta sacarla fuera del cuerpo principal del inhalador	
4	Inserte un nuevo rotadisk en la rueda. Asegurése que el lado impreso queda hacia arriba y los alveolos hacia abajo encajados en los agujeros de la rueda	Cada vez que la palanca se echa hacia atrás, se abre un alvéolo y el polvo queda preparado para ser inhalado	Cerrar la palanca blanca hasta oír un clic para volver a su estado original. El inhalador estaría listo para su uso inmediato	El medicamento está preparado para ser inhalado, como confirmación, el contador de dosis disminuye en 1 unidad. Si el contador de dosis no disminuye al oír el clic, el inhalador no liberará el medicamento
5	Ponga la plataforma blanca de nuevo al cuerpo principal del inhalador			
6	Sujete el dispositivo en posición horizontal. Levante la tapa hasta el tope (queda en posición completamente vertical) para asegurar que el alvéolo ha sido perforado. Baje la tapa hasta su posición inicial			
7	Espire hasta donde le sea posible manteniendo alejado el dispositivo			
8	Coloque la boquilla entre sus dientes, cierre los labios firmemente alrededor de la boquilla			
9	No bloquee los agujeros del lateral de la boquilla			No bloquear las ranuras de ventilación con los dedos
10	Inspire rápida y profundamente a través de la boquilla			
11	Retire el dispositivo de su boca			
12	Mantenga la respiración 10 seg. o el máximo tiempo que pueda y después expulsar el aire lentamente por la nariz			
13	Para preparar el siguiente alvéolo (segunda toma de su dosis), retire la plataforma blanca hasta el tope (no la saque completamente) y vuelva a ponerla de nuevo. La rueda girará y aparecerá el siguiente alvéolo	Cierre el dispositivo deslizando con el dedo pulgar la palanca hacia usted hasta oír un clic. La palanca automáticamente volverá a su posición original	Cerrar la tapa protectora de la boquilla	Cierre el dispositivo
14	Realice gárgaras con agua y enjuague su boca			

g) El sistema Clickhaler® como en los anteriores sistemas, presenta un reservorio de desecho, el cual permite que sólo una dosis esté presente al activar el mecanismo de operación y su función es remover el polvo desechado y evitar que se administre una doble o múltiple dosis. El mecanismo de operación incluye un botón deslizante que se empuja hacia abajo y este mecanismo traslada el polvo hacia el pasaje de inhalación. Un contador unido al mecanismo de operación indica el número de dosis efectuadas, la ventana del contador pasa a rojo cuando solo quedan 10 dosis remanentes. Después de que la última dosis haya sido utilizada, el botón deslizante se bloquea para prevenir su uso. El sistema de inhalación Clickhaler se emplea para la administración de beclometasona.

h) El sistema Spiromax® presenta la tecnología X-ACT® que proporciona un elevado grado de dispersión. Necesita un flujo de inspiración mínimo de 40-60 L/min, y está preparado para 200 dosis. Consta de un depósito del fármaco y excipiente unido a un separador ciclónico. Cuando se realiza la inspiración, la dosis fijada pasa a esta cámara y se produce un movimiento ciclónico, separación y circulación de las partículas de principio activo, produciéndose choques, rozamientos, y disminución de su tamaño.

El sistema de inhalación Spiromax se emplea para la administración de la combinación budesonida y formoterol.

La técnica de inhalación, la limpieza y mantenimiento de los distintos dispositivos de polvo seco sistema depósito se muestran en las tablas 10 y 11⁷.

3. Nebulizadores¹⁴⁻¹⁸

Son dispositivos que transforman un líquido en aerosol que proporciona la administración de suspensiones de fármacos o soluciones para inhalarse a través de mascarilla facial o boquilla. Durante años se emplearon mucho, pero en la actualidad se utilizan con menos frecuencia porque solo consiguen que el depósito sea inferior en el pulmón y mayor en faringe y laringe debiendo realizar el paciente inspiraciones lentas y profundas bien con mascarilla facial o con pieza bucal si son niños mayores.

Los fármacos que se administran a través de los nebulizadores son antibióticos, broncodilatadores, corticoides y mucolíticos.

Existen tres tipos de sistemas de nebulización: nebulizadores neumáticos o tipo jet, nebulizadores ultrasónicos y nebulizadores de malla.

a) Nebulizadores neumáticos o tipo jet precisan de una fuente generadora (bombona de oxígeno, aire comprimido). Están compuestos por un reservorio en el que se deposita el líquido que debe nebulizarse, un orificio de entrada de gas y un tubo capilar por el que asciende el líquido. Convierten un líquido en pequeñas gotas (atomización), en su mayoría dentro del rango de las partículas respirables (1-5 μ m), mediante la fuerza de un gas presurizado. El tamaño de las partículas depende de la solución (densidad, viscosidad y tensión superficial) así como de la velocidad y el flujo del gas. Un aumento de la velocidad del gas disminuye el tamaño de las partículas (nebuliza 6-8 L/min).

Hay diferencias significativas en el porcentaje de partículas respirables (30-60%) entre los nebulizadores comercializados. Resultan poco eficientes para nebulizar suspensiones.

La fracción ineficaz del fármaco (volumen residual) del nebulizador o volumen de solución que permanece en el

nebulizador y tubuladuras al finalizar la nebulización es variable (0,2-4 ml). Se minimiza usando nebulizadores de forma cónica, agitando el nebulizador periódicamente durante la inhalación, así como utilizando un volumen de llenado de entre 4 a 5 ml.

El patrón respiratorio influye en la cantidad de aerosol que se deposita en el tracto respiratorio inferior. Se recomienda un patrón lento, a volumen corriente, intercalando inspiraciones profundas y evitando la hiperventilación. Los aerosoles pueden ser administrados mediante piezas bucales o mascarillas. Se debe evitar la respiración nasal, así como la fuga del aerosol y su impacto en cara y ojos.

Existen varios tipos de nebulizadores jet según el funcionamiento durante la inhalación:

- Nebulizadores jet convencionales con débito constante. Generan un flujo de aerosol de forma continua, tanto en inspiración como en espiración. Con estos nebulizadores se produce una pérdida en el ambiente durante la fase espiratoria de entre un 60-70% de la dosis que se pone en el nebulizador (dosis nominal). Esta pérdida, además de contaminar el ambiente, puede perjudicar a las personas del entorno en el que se realice la terapia inhalada.

- Nebulizadores jet con efecto Venturi activo durante la inspiración. Usan un sistema de válvulas que favorece la liberación del aerosol durante la inspiración, lo que hace que sean más efectivos que los nebulizadores convencionales con débito constante.

- Nebulizadores jet dosimétricos o de liberación adaptada de aerosol. Liberan el aerosol según el flujo respiratorio de cada paciente y administran el aerosol sólo durante la inspiración o durante una fracción de la misma, siendo, por tanto, los más efectivos.

Los nebulizadores jet más recomendables son los de efecto Venturi activo y los dosimétricos. Como norma general, si se opta por utilizar un sistema jet se recomienda emplear un compresor de alto flujo dinámico (≥ 8 L/min) y un nebulizador que genere más del 70% de las partículas respirables (aquellas que tienen un DAMM entre 1 y 5 μ m), en el menor tiempo posible (10-15 minutos).

b) Nebulizadores ultrasónicos. Estos dispositivos generan el aerosol mediante vibraciones de alta frecuencia de 1,3-1,4 megaciclos/segundo. Constan de una unidad generadora de ultrasonidos formados por un cristal piezoeléctrico conectado a una corriente eléctrica alterna. La energía eléctrica se convierte en vibratoria y se transmite al líquido a nebulizar produciendo su dispersión en pequeñas partículas de 0,5-3 μ m, originándose una densa niebla. No son apropiados para la nebulización de antibióticos, ya que parte de las ondas de alta frecuencia que producen las vibraciones se disipan en forma de calor, lo que puede afectar a la estabilidad de la suspensión.

En la actualidad su indicación se restringe a casos muy concretos, sobre todo en las exacerbaciones graves o en aquellos pacientes en los que no se pueden utilizar otros dispositivos.

c) Nebulizadores de malla. El aerosol se genera al pasar el líquido a nebulizar por los orificios de una malla. Este tipo de nebulizadores no necesitan compresor y en comparación con los jet, son menos voluminosos, más silenciosos y más rápidos. Los hay de dos tipos: de malla estática y de malla vibradora, siendo los más eficaces los de malla vibradora.

Tabla 10
Técnica de inhalación de los distintos dispositivos de polvo seco sistema depósito

	Turbuhaler	Twisthaler	Easyhaler	Novolizer
1	Desenroscar y levantar la tapa manteniendo el inhalador en posición vertical con la rosca en la parte inferior	Retirar el capuchón blanco, pero antes asegúrese de que el contador con la flecha y capuchón se encuentran alineados	Agitar vigorosamente 3-5 veces de arriba abajo	Cuando se usa por primera vez, se ha de insertar el cartucho en el dispositivo con el contador de dosis orientado hacia la boquilla
2	Debe girar la rosca hasta el tope en una dirección y luego volver a girarla hasta el tope en la otra dirección hasta oír un clic. No importa la dirección que gire primero. Repetir el procedimiento dos veces	Sujetar el inhalador en posición vertical, con la base rosa abajo, sujete por la base y gire el capuchón en sentido contrario a las agujas del reloj. Al retirar el capuchón, el contador de dosis se reducirá en una unidad	Sujetar el inhalador en posición vertical con el dedo pulgar e índice. Presionar hasta oír un clic y luego soltar hasta oír otro clic. Esto liberará el polvo en el canal de inhalación dentro de la boquilla	Sujetar el dispositivo en posición horizontal y retirar el tapón protector. Presionar el botón dosificador coloreado, se oír un clic y el color de la ventana cambiará de rojo a verde que indicará que el dispositivo está preparado. Soltar el botón coloreado
3	Mantener el inhalador lejos de la boca			
4	Expulsar el aire			
5	Situar la boquilla entre los dientes y cerrar los labios	Situar el inhalador en la boca cerrando los labios con el aplicador mirando hacia usted	Situar la boquilla entre los dientes y cerrar los labios	
6	Inhalar enérgica y profundamente a través del dispositivo			Inspirar profundamente, se oír un clic que indica que la inhalación es correcta
7	Retirar el inhalador de la boca y aguantar 10 segundos o el máximo tiempo posible			
8	Expulsar el aire por la nariz			
9	Si necesita realizar otra inhalación, repetir los pasos 2-8			
10	Volver a colocar la tapa	Volver a colocar el capuchón girando en sentido de las agujas del reloj hasta oír un clic. La flecha del capuchón se encontrará alineada con el contador	Volver a colocar la tapa	Volver a colocar el tapón protector
11	Enjuagarse la boca con agua tras inhalar la dosis prescrita			
12	Cuando aparezca una marca roja en la ventana del indicador, quedarán aproximadamente 20 dosis. Cuando la marca roja alcance el margen inferior de la ventana, deberá desecharse			El número que aparece en la ventana superior indica el número de inhalaciones que quedan

Tabla 10 (cont.)

	Genuair	Nexthaler	Clickhaler	Spiromax
1	Retirar la tapa protectora presionando ligeramente las flechas laterales y estirando hacia fuera, manteniendo el inhalador en posición horizontal con la boquilla hacia el paciente el botón verde hacia arriba. No inclinar	Comprobar el número de dosis restantes para mostrar que quedan dosis. Asegurarse que la tapa protectora está totalmente cerrada antes de utilizarlo	Retirar la cubierta de la boquilla del inhalador y agítese antes de usar	Comprobar el número de dosis restantes del dispositivo (números pares). Cuando queden menos de 20 dosis, los números aparecerán en rojo. Mantener el inhalador con la tapa semitransparente de la boquilla de color rojo vino por la parte inferior
2	Pulsar el botón verde hasta el fondo y soltar. Comprobar que la ventana de control con indicador de color ha cambiado a verde. Si la ventana de control sigue roja, repita el paso 2	Sujetar el dispositivo en posición vertical y abrir completamente la tapa	Sujetar el dispositivo en posición vertical con el pulgar en la base y un dedo sobre el pulsador, presionando éste firmemente una sola vez	Abrir la tapa de la boquilla replegándola hacia abajo hasta oír un clic fuerte. El inhalador está listo para su uso. No agitar antes de usarlo
3	Mantener el inhalador lejos de la boca			
4	Expulsar el aire			
5	Situar la boquilla entre los dientes y cerrar los labios			
6	Inhalar enérgica y profundamente a través del dispositivo. Se oír un clic que indica que se está utilizando correctamente. Seguir inspirando incluso tras oír el clic para asegurarse de que se administra la dosis completa	Inhalar enérgica y profundamente a través del dispositivo. No tape el respiradero cuando aguante el inhalador. No inhale a través del respiradero. Puede notar sabor mientras realiza la inhalación	Inspirar de forma regular y profunda a través de la boca	Inspirar por la boca profundamente. Puede notar sabor mientras realiza la inhalación
7	Retirar el inhalador de la boca y aguantar 10 segundos o el máximo tiempo posible			
8	Expulsar el aire por la nariz			
9	Comprobar que la ventana de control ha cambiado a rojo. Si sigue de color verde, repetir los pasos 3-8			
10	Si necesita realizar otra inhalación, repetir los pasos 2-8			
11	Enjuagarse la boca con agua tras inhalar la dosis prescrita			
12	Cuando aparece una banda a rayas rojas en el indicador de dosis, significa que se acerca a la última dosis y debe cambiar de inhalador. Cuando quede la última dosis para inhalar, el botón verde se bloqueará	Volver a colocar el inhalador en posición vertical y cerrar la tapa protectora completamente	Colocar de nuevo la cubierta sobre la boquilla	Cierre la tapa de la boquilla

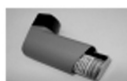
Tabla 11
Limpieza y mantenimiento de los dispositivos de polvo seco

Sistema predosificador unidosis					
Aerolizer	Breezhaler	Handihaler	Turbospin	Podhaler	Staccato
- Retire la cápsula vacía y utilice un paño limpio y seco o un cepillo blando para eliminar el polvo residual - No se ha de lavar nunca con agua. Mantener seco - No desmontar la boquilla del inhalador - Desechar el inhalador después de 30 días de uso	- Limpiar una vez al mes - Abrir el capuchón protector y la boquilla perforador - Enjuagar todo el inhalador con agua caliente para eliminar todo el polvo - Secar bien eliminando el exceso de agua con una toallita de papel y dejando secar al aire, dejando abiertos el capuchón protector, la boquilla y la base - Se debe limpiar justo después de utilizarlo ya que tarda 24h en secarse	- Limpie el inhalador después de cada dosis - Presione el pistón a fondo un par de veces mantiene la cámara boca abajo - Limpie la cámara con paño o bastoncillo de algodón - Nunca con agua - Enrosque la boquilla firmemente de nuevo en su lugar, ponga el tapón	- No lave nunca el dispositivo con agua - Manténgalo seco y consérvelo en su estuche		- Inhalador de un solo uso - Desechar al finalizar la administración
Sistema predosificador multidosis					
Diskhaler	Accuhaler	Forxpiro	Elíptica		
Limpie la boquilla con un pañuelo seco y ponga de nuevo la cubierta azul	Limpie con un pañuelo seco por la pieza bucal de dispositivo		Limpie con un pañuelo seco antes de cerrar la tapa Deslizar la tapa hacia arriba hasta el tope para proteger la boquilla		
Sistema depósito					
Turbuhaler	Twisthaler	Easyhaler	Novolizer		
- Guardar el inhalador en lugar seco para preservar de la humedad - La limpieza del dispositivo con un paño (sin pelusa) o papel seco alrededor de la boquilla después de su utilización - Nunca debe limpiarse con agua		- Guardar el inhalador en lugar seco para preservar de la humedad - La limpieza del dispositivo con un paño seco alrededor de la boquilla una vez a la semana - Nunca debe limpiarse con agua	- Guardar el inhalador en lugar seco para preservar de la humedad - La limpieza del dispositivo se debe realizar a intervalos regulares, pero al menos cada vez que se cambie el cartucho		
Genuair	Nexthaler	Clickhaler	Spiromax		
- No necesita ser limpiado - Si desea limpiarlo, pase un pañuelo o toalla de papel seca por la parte exterior de la boquilla - Nunca debe limpiarse con agua u otros líquidos - Mantener el dispositivo seco		- Retirar la cubierta de la boquilla y limpiar con un paño o pañuelo de papel seco - Nunca debe limpiarse con agua u otros líquidos - Mantener el dispositivo seco	- Limpiar con un paño o pañuelo seco por la boquilla tras usarlo - Mantener el dispositivo seco y limpio		

Tabla 12
Ventajas e inconvenientes de los nebulizadores

	Ventajas	Inconvenientes
Nebulizadores en general	- No requieren coordinación ni pausa respiratoria - Permite administrar diferentes fármacos, mezclas y concentraciones	- Eficacia variable según nebulizador, técnica y paciente - Los tiempos de tratamiento son prolongados - Fuente potencial de contaminación
Nebulizadores neumáticos o tipo jet	- Proporcionan altos flujos - Más rápidos que los nebulizadores ultrasónicos - Pueden nebulizar soluciones y suspensiones	- Compresores pesados y ruidosos
Nebulizadores ultrasónicos	- Nebulizan grandes volúmenes de líquidos - Mas silenciosos que los nebulizadores neumáticos	- Desnaturalizan algunos fármacos por el calor - No nebulizan suspensiones - No adecuados en pacientes menores de 3 años
Nebulizadores de malla	- Pueden funcionar con baterías o pilas (además de red eléctrica) - Poco voluminosos, silenciosos - Pueden nebulizar soluciones y suspensiones - Más rápidos que los nebulizadores neumáticos	- Menos resistentes que los nebulizadores neumáticos - Faltan estudios de bioequivalencia con algunos fármacos

Tabla 13
Dispositivos inhalación

Dispositivos MDI					
pMDI convencional	pMDI partículas extrafinas	pMDI activados		Niebla fina	Sistema JET
	 Modulite	 Autohaler	 Easybreath	 Respimat	 Sistema JET
Dispositivos de polvo seco					
Sistemas predosificadores unidosis					
 Aerolizer	 Breezhaler	 Handihaler	 Turbospin	 Staccato	 Podhaler
Sistemas predosificadores multidosis					
 Diskhaler	 Accuhaler	 Forspiro	 Ellipta		
Sistemas depósito					
 Turbuhaler	 Twisthaler	 Easyhaler	 Novolizer		
 Genuair	 Nexthaler	 Clickhaler	 Spiromax		

La eficacia de los nebulizadores de malla es superior a los jet, con un mayor depósito pulmonar y una pérdida menor del fármaco al ambiente. También son más rápidos, lo que se traduce en un mejor cumplimiento por parte del paciente.

Los nebulizadores jet y los de malla son los únicos que sirven para nebulizar suspensiones y por tanto, también para nebulizar antibióticos.

Las ventajas e inconvenientes de los distintos tipos de nebulizadores se muestran en la tabla 12.

CONCLUSIÓN

Los resultados de salud con el tratamiento farmacológico a través de la vía inhalatoria va a depender en gran medida del correcto funcionamiento de los dispositivos utilizados.

Es conocido que la mayoría de pacientes presentan dificultad de comprensión a la hora de administrar los fármacos a través de los dispositivos por vía inhalatoria, por lo que se precisa que el profesional sanitario incida más en el adecuado proceso de administración.

Debe ser un objetivo de los servicios de farmacia, garantizar un mayor rendimiento y eficacia del tratamiento farmacológico a través de diversas medidas, como la publicación de documentos que describa el correcto proceso de administración de los fármacos, destinado al paciente y personal sanitario implicado para contribuir a la mejora de los resultados de salud.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Giner J, Roura P, Hernández C, Torrejón M, Peiró M, Fernández J, López de Santamaría E, Gimeno A, Macian V, Tarragona E, Plaza V.: Knowledge and attitudes of nurses in Spain about inhaled therapy. Results of a National Survey. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*. 2015;28:1-8.
2. Sanchis J, Corrigan C, Levy ML, and Viejo JL. Inhaler devices - from theory to practice. *Respir Med*. 2013;107:495-502.
3. Úbeda Sansano MI, Cortés Rico O, Montón Álvarez JL, Lora Espinosa A, Praena Crespo M. Dispositivos de inhalación. *El Pediatra de Atención Primaria y los dispositivos de inhalación*. Documentos técnicos del GVR (publicación DT-GVR-X) [consultado 23/07/2015]. Disponible en: <http://www.aepap.org/grupos/grupo-de-vias-respiratorias>.
4. Consenso SEPAR-ALAT sobre terapia inhalada. *Arch Bronconeumol*. 2013;49(S1):2-14.
5. Labiris NR, Dolovich MB. Pulmonary drug delivery. Part II: The role of inhalant delivery devices and drug formulations in therapeutic effectiveness of aerosolized medications *Br J Clin Pharmacol*. 2003;56:600-612.
6. Nuñez Barbarro JA, García de Bikuña Landa B, Oritz de Zárate JA. El paciente asmático en farmacia comunitaria. *Farmacia profesional*. 2012;26:32-42.
7. Fichas técnicas de medicamentos AEMPS.
8. Brau Tarrida A, Canela Pujol C, Murillo Anzano C. ¿Cómo se utilizan los dispositivos de inhalación? *FMC*. 2014;21(3):153-9.
9. Romero G, González J, Mascarós E. Las 4 reglas de la terapia inhalada. (Agamfec. Sociedad de Respiratorio en Atención Primaria).
10. Productos sanitarios para la administración de aerosoles. Máster Productos Sanitarios. Universidad de Granada.
11. Spyker DA, Munzar P, Cassella JV. Pharmacokinetics of loxapine following inhalation of a thermally generated aerosol in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(2):169-79.
12. Keating GM. Loxapina polvo para inhalación: revisión de su utilización en el tratamiento agudo de la agitación en pacientes con trastorno bipolar o esquizofrenia. *CNS Drugs*. 2013;27:479-489.
13. Geller D, Weers J, Heuerding S. Development of an inhaled dry-powder formulation of tobramycin using Pulmosphere Technology. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*. 2011;24(4):175-182.
14. Oliveira C, Muñoz A, Domenech A. Terapia nebulizada. Año SEPAR. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(12):535-545.
15. Lamas Ferreiro A. Aerosolterapia en el niño. *Rev Patol Respir*. 2009;12(supl.1):36-38
16. Martínez García MA, Selma Ferrer MJ, Valero Sánchez I. Antibióticos inhalados en el tratamiento de las bronquiectasias no debidas a fibrosis quística. *Med Resp*. 2012;5(1):53-61.
17. Máiz Carro L, Wagner Struwing C. Beneficios de la terapia nebulizada: conceptos básicos. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(Supl6):2-7
18. Área de asma de SEPAR, Área de enfermería de SEPAR, Departamento de asma ALAT.

Originales

Satisfacción del personal facultativo y de enfermería con el sistema de prescripción electrónica asistida

Rev. OFIL 2017, 27;1:47-52

Fecha de recepción: 22/03/2016 - Fecha de aceptación: 18/05/2016

ESCOLANO PUEYO A, REAL CAMPAÑA JM, CASAJÚS LAGRANJA P, CARCELÉN ANDRÉS MJ, PÉREZ DÍEZ C, ABAD SAZATORNIL MR
Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza (España)

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la satisfacción del personal facultativo (PF) y de enfermería (PE) con la prescripción electrónica asistida (PEA).

Material y métodos: Estudio observacional, 18 meses tras la implantación de la PEA en 250 camas de hospitalización. Se diseñaron dos cuestionarios específicos para PF y PE que constaban de 9 y 10 preguntas cerradas, respectivamente, 8 de las cuales comunes. Se valoró la opinión puntuando de 1 a 5 (de muy insatisfecho a muy satisfecho). Incluyó también una pregunta dicotómica y 3 preguntas abiertas comunes a ambos grupos. Los resultados se presentan mediante porcentajes y frecuencias absolutas.

Resultados: La tasa de respuesta fue del 48,2% entre el PF y del 47,1% entre el PE. El aspecto mejor valorado por parte del PF fue la "colaboración del Servicio de Farmacia a

la hora de resolver problemas/ incidentes relacionados con la PEA", con una puntuación media de 4,4 puntos y por parte del PE fue "información más clara del paciente", "el registro de administración más legible" y que "la PEA es mejor que el proceso manual", con 4,1 puntos de media. El ítem peor valorado por parte del PF fue "la PEA hace que el proceso terapéutico sea más rápido", con una media de 2,7 puntos, siendo también de los peores valorados por el PE junto con que "la PEA mejora la coordinación médico-farmacéutico-enfermera" obteniéndose en ambas una puntuación de 3,6 puntos.

Conclusiones: Se reconoce la PEA como una herramienta útil y eficaz a la hora de llevar a cabo el proceso farmacoterapéutico. Sin embargo, es necesario adaptar esta herramienta a las necesidades de los profesionales implicados.

Palabras clave: Satisfacción del cliente, cuestionarios, Servicio de Farmacia Hospitalario, prescripción electrónica.

Physician and nursing staff satisfaction with the electronic prescription system

SUMMARY

Objective: To assess the physician (PS) and nursing staff (NS) satisfaction with the electronic prescription (EP).

Method: Observational study, 18 months after EP implementation in 250 hospital beds. 2 specific surveys for PS and NS were designed with 9 and 10 closed questions respectively (8 questions were common for both groups). Satisfaction was assessed

from 1 to 5 (very unsatisfied to very satisfied). A dichotomous question and 3 open and common questions were also included. Results are presented as percentages and absolute frequencies. **Results:** Response rate was 48,2% for PS and 47,1% for NS. The best valued item by PS was "Pharmacy Service collaboration when solving problems/incidents related to EP" (mean score: 4,4 points) and by NS

was "clearer patient information" (mean score: 4,1 points). The worst valued item by PS was "EP makes the therapeutic process faster" (mean score: 2,7 points) and it was also one of the worst valued item by NS as well as "EP improves doctor-pharmacist-nurse coordination" (mean score: 3,6 points both).

Conclusions: EP is a useful and effective tool by carrying out the drug treatment process. However is still necessary to adapt this tool to the needs of the professionals involved.

Key Words: Client satisfaction, surveys, Hospital Pharmacy Service, electronic prescription.

Correspondencia:

Ángel Escolano Pueyo
Hospital Universitario Miguel Servet
(Servicio de Farmacia)
Isabel la Católica, 1-3
50009 Zaragoza
Correo electrónico: angel_escolano@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La seguridad del paciente es una prioridad en la asistencia sanitaria ya que los efectos no deseados son causantes de una elevada morbilidad y un elevado impacto económico y social, no existiendo un sistema capaz de garantizar la ausencia total de acontecimientos adversos. Debido a la relevancia del problema, la mejora de la seguridad de los pacientes es una estrategia prioritaria en las políticas de calidad de los sistemas sanitarios¹.

La aplicación de la tecnología de la información a la asistencia sanitaria se considera esencial a la hora de reducir los errores médicos y, por consiguiente, aumentar la seguridad del paciente. En el estudio ENEAS se estimó que la incidencia de pacientes con eventos adversos relacionados directamente con la asistencia sanitaria es del 9,3% y que el 37,4% de los eventos adversos estaban relacionados con la medicación. El 31,4% de los eventos adversos tuvieron como consecuencia un incremento de la estancia, y en un 24,4% el evento adverso condicionó el ingreso y, por lo tanto, toda la hospitalización fue debida a éste².

Concretamente, en el proceso farmacoterapéutico, los eventos adversos se relacionan con errores en la prescripción y/o transcripción, ya que sigue siendo frecuente que los tratamientos se prescriban de forma manual, causando errores por ambigüedad de las prescripciones, ilegibilidad, errores de cálculo o errores de transcripción³.

La Prescripción Electrónica Asistida (PEA) es una herramienta que permite que el Personal Facultativo (PF) prescriptor introduzca por vía electrónica el tratamiento farmacológico del paciente, disponiendo de ayudas y alertas que reducen la aparición de eventos adversos como, entre otros, los debidos a la interpretación de la escritura o las órdenes incompletas, a la transcripción y a las órdenes orales⁴. Además, ofrece la posibilidad de actualizar el tratamiento desde cualquier punto y a tiempo real, y facilita la gestión de la gran cantidad de datos de tratamientos almacenado, mejorando el seguimiento del uso de medicamentos⁵.

Sin embargo, este nuevo método de prescripción de tratamientos no está exento de riesgos. Existen factores negativos como posibles fallos del sistema, pérdida de datos registrados, desconocimiento del programa o falta de infraestructura, que generan desconfianza en los profesionales sanitarios⁶. Por esto, a pesar de los beneficios, en muchas ocasiones la implementación de la PEA ha fracasado o ha tenido una alta resistencia por parte del personal de enfermería (PE) y PF⁷. Esta situación se debe principalmente a una falta de atención y conocimiento hacia sus necesidades y a los cambios significativos que deben llevarse a cabo en la rutina de trabajo habitual.

En general, el personal sanitario culpa a la herramienta electrónica de las consecuencias indeseables del sistema de PEA. Sin embargo, a pesar de que existen inconvenientes técnicos que generan problemas, otros muchos efectos dañinos son causados por la propia interacción sociotécnica, donde se comunican las nuevas tecnologías con los sistemas de organización socioculturales⁸. Sin embargo, está descrito que el PF y PE tienen una percepción diferente frente a la PEA, siendo en general la del segundo colectivo más positiva⁹.

El objetivo de este trabajo es conocer el grado de satisfacción con la prescripción electrónica asistida del personal facultativo y de enfermería con el fin de obtener

información sobre las necesidades, expectativas y oportunidades de mejora, que permitan establecer acciones en las unidades de hospitalización en las que ya está implantada la PEA y facilitar su implementación en el resto de unidades.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional y transversal, realizado 18 meses después de la implantación de la PEA en un hospital terciario con 1.200 camas, de las cuales 250 camas disponían de este sistema.

Se repartieron los cuestionarios en las 7 unidades de hospitalización en las cuales se disponía de PEA: Neurocirugía, Psiquiatría, Neurología, Digestivo, Neumología, Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas.

Los cuestionarios se distribuyeron durante el mes de abril de 2014, mediante la entrega directa por parte del Servicio de Farmacia al Jefe de Servicio y a la Supervisora de cada Unidad. Al cabo de una semana se recogieron las encuestas cumplimentadas.

Se diseñaron dos cuestionarios específicos, uno para PF (Tabla 1) y otro para PE (Tabla 2), que constaban de 9 y 10 preguntas cerradas, respectivamente, 8 de las cuales comunes. Se valoró la opinión mediante una escala tipo Likert, puntuando del 1 (muy insatisfecho) al 5 (muy satisfecho), sobre accesibilidad a la información sobre el paciente y los medicamentos (preguntas 1 y 2 del cuestionario de PF y PE), rapidez y seguridad a la hora de llevar a cabo los procesos de prescripción y administración de los medicamentos (preguntas 3 y 4 del cuestionario de PF y 5 y 6 del cuestionario de PE), coordinación entre profesionales sanitarios (preguntas 5 y 7 del cuestionario para PF y PE respectivamente), colaboración de farmacéuticos para resolver incidentes relacionados con la PEA (preguntas 6 y 8 del cuestionario para PF y PE respectivamente), si globalmente la PEA es mejor que el proceso manual (preguntas 7 y 9 del cuestionario para PF y PE respectivamente) y grado de satisfacción general (preguntas 8 y 10 del cuestionario para PF y PE respectivamente). Además, la pregunta exclusiva para facultativos fue si la PEA mejoraba la facilidad de prescripción (pregunta 9), mientras que para PE se preguntó sobre la legibilidad y seguridad del registro de administración (preguntas 3 y 4).

Por otro lado, se incluyó una pregunta dicotómica común a ambos grupos sobre la recomendación personal de implantación de PEA en otras unidades, con la opción de justificar la no recomendación, y 3 preguntas abiertas también comunes a ambos colectivos sobre las ventajas, inconvenientes y sugerencias para un mejor funcionamiento de la PEA.

Las preguntas de los cuestionarios están basadas en estudios similares previos en los que se evaluaba, al igual que en nuestro estudio, la satisfacción de los usuarios con la PEA, estando estos cuestionarios validados previamente^{10,11}.

A partir de los registros del Servicio de Farmacia de los facultativos con autorización para prescribir mediante PEA y la información obtenidas a través de la Supervisora de Enfermería de cada unidad, se obtuvo una población diana de 56 facultativos y 104 PE.

Se garantizó el anonimato de las respuestas de acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

Tabla 1
Resultados obtenidos en los cuestionarios dirigidos a PF

Preguntas	Puntuaciones		
	Negativas (1 ó 2 puntos)	Positivas (4 ó 5 puntos)	Media±DE
1.- La Prescripción electrónica asistida (PEA) mejora la información disponible sobre los medicamentos (diferentes fármacos, dosis y formas farmacéuticas, vía de administración...) en el momento de la prescripción	1 (3,7%)	20 (74,1%)	3,9±0,9
2.- La PEA permite un acceso a la información del paciente (nombre, edad, NHC...) de forma fácil	1 (3,7%)	20 (74,1%)	3,9±0,9
3.- La PEA hace que el proceso terapéutico sea más rápido	10 (38,5%)	7 (26,9%)	2,7±1,2
4.- Con la PEA aumenta la seguridad del paciente y se reducen, por lo tanto, los errores de medicación	3 (11,1%)	22 (81,5%)	4,0±1,0
5.- La PEA mejora la coordinación médico-farmacéutico-enfermera en el proceso necesario para la prescripción-validación- y administración de los medicamentos	4 (14,8%)	19 (70,4%)	3,7±1,0
6.- Valore la colaboración del Servicio de Farmacia a la hora de resolver problemas e incidentes relacionados con la PEA	0 (0,0%)	27 (100,%)	4,4±0,5
7.- Globalmente, la PEA es mejor que el proceso manual. Si no está de acuerdo, explique brevemente sus motivos:	5 (19,2%)	16 (61,5%)	3,6±1,2
8.- ¿Cuál es su grado de satisfacción general?	6 (22,2%)	16 (61,5%)	3,3±1,1
9.- ¿Facilita la PEA la prescripción de los medicamentos al paciente?	6 (22,2%)	14 (51,9%)	3,3±1,0

1 (Muy en desacuerdo/muy insatisfecho), 2 (En desacuerdo/insatisfecho), 3 (Indiferente/normal/sin cambios), 4 (De acuerdo/satisfecho), 5 (Muy de acuerdo/muy satisfecho).

Tabla 2
Resultados obtenidos en los cuestionarios dirigidos a PE

Preguntas	Puntuaciones		
	Negativas (1 ó 2 puntos)	Positivas (4 ó 5 puntos)	Media±DE
1.- La Prescripción electrónica asistida mejora la información disponible sobre los medicamentos (vía de administración, pauta, dosis...) en el momento de su administración	1 (2,0%)	33 (67,3%)	3,8±0,7
2.- Con la PEA la información del paciente (nombre, edad, NHC, diagnóstico...) es más clara	1 (2,0%)	39 (79,6%)	4,1±0,7
3.- El registro de la administración es más legible	2 (4,1%)	39 (79,6%)	4,1±0,8
4.- El sistema de registro de la medicación en PEA aporta seguridad al proceso	4 (8,3%)	35 (72,9%)	3,8±0,8
5.- La PEA hace que el proceso terapéutico sea más rápido	6 (12,5%)	28 (58,3%)	3,6±1,0
6.- Con la PEA aumenta la seguridad del paciente y se reducen, por lo tanto, los errores de medicación	6 (12,2%)	32 (65,3%)	3,7±0,9
7.- La PEA mejora la coordinación médico-farmacéutico-enfermera en el proceso necesario para la prescripción-validación- y administración de los medicamentos	5 (10,2%)	27 (55,1%)	3,6±0,9
8.- Valore la colaboración del Servicio de Farmacia a la hora de resolver problemas e incidentes relacionados con la PEA	10 (20,4%)	34 (69,4%)	3,7±1,1
9.- Globalmente, la PEA es mejor que el proceso manual. Si no está de acuerdo, explique brevemente sus motivos:	2 (4,4%)	37 (82,2%)	4,1±0,8
10.- ¿Cuál es su grado de satisfacción general?	3 (6,1%)	36 (73,5%)	3,8±0,7

1 (Muy en desacuerdo/muy insatisfecho), 2 (En desacuerdo/insatisfecho), 3 (Indiferente/normal/sin cambios), 4 (De acuerdo/satisfecho), 5 (Muy de acuerdo/muy satisfecho).

Se presentan los resultados mediante frecuencias absolutas y porcentajes respecto del total de cuestionarios contestados por cada categoría profesional. Para la comparación de las medias, se realizaron pruebas de normalidad mediante el test "Kolmogorov-Smirnov con corrección de Lilliefors", así como la comparación de las mismas se llevó a cabo con la prueba T para muestras independientes. Para evaluar la fiabilidad de las escalas de las preguntas se aplicó el análisis del coeficiente alfa de Cronbach y para analizar la validez de los constructos se realizó un análisis factorial, extrayendo los factores mediante el método de componentes principales. Para determinar la pertinencia, bajo el punto de vista estadístico, de llevar a cabo el análisis factorial se llevó a cabo el Test de Esfericidad de Bartlett y el índice de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO). El nivel de confianza fijado en las comparaciones fue del 95%, aceptándose como significativas las diferencias encontradas para $p < 0,05$. Se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 20.

RESULTADOS

La tasa de respuesta fue del 48,2% (27 encuestas) entre el PF y del 47,1% (49 encuestas) entre el PE.

En cuanto a la fiabilidad de las escalas se obtuvo un coeficiente alfa de Cronbach de 0,906 y 0,896 para las encuestas dirigidas al PF y PE respectivamente.

Al realizar el análisis factorial, en las encuestas dirigidas al PF se obtuvo una medida de adecuación muestral de KMO de 0,734 y el Test de Esfericidad de Bartlett resultó significativo con $p < 0,001$, por lo que se continuó con el análisis obteniendo unas comunales que oscilaron entre 0,540 (pregunta 5, coordinación entre profesionales sanitarios) y 0,910 (pregunta 8, grado de satisfacción general). La extracción de factores obtuvo 2 factores con autovalor mayor que 1, que explicaron el 73,3% de la varianza total. El primer factor explicó el 57,8% de la varianza.

Al realizar el análisis factorial en las encuestas dirigidas al PE se obtuvo una medida de adecuación muestral de KMO de 0,843 y el Test de Esfericidad de Bartlett resultó significativo con $p < 0,001$. Se obtuvieron unas comunales oscilando entre 0,269 (pregunta 8, colaboración del farmacéutico a la hora de resolver incidentes relacionados con la PEA) y 0,770 (pregunta 10, grado de satisfacción general). La extracción de factores obtuvieron 2 factores con autovalor mayor que 1, que explicaron el 68,2% de la varianza, explicando el primer factor el 58,3%.

En las tablas 1 y 2 se pueden observar los resultados obtenidos de los cuestionarios dirigidos a PF y PE, respectivamente.

El aspecto mejor valorado por parte del grupo de PF fue "la colaboración del Servicio de Farmacia a la hora de resolver problemas e incidentes relacionados con la PEA", con una puntuación media de $4,4 \pm 0,5$ puntos. En cuanto al PE, se obtuvo una puntuación media de 4,1 puntos en las preguntas relacionadas con "la información más clara del paciente", "el registro de administración más legible" y que "la PEA es mejor que el proceso manual".

Al contrario, el ítem peor valorado por parte del PF fue el que hacía referencia a que "la PEA hace que el proceso terapéutico sea más rápido", con una media de $2,7 \pm 1,2$ puntos, siendo también de los peores valorados entre el PE, con $3,6 \pm 1,0$ puntos. Además, el 10,2% del

PE valoró negativamente "que la PEA mejorara la coordinación médico-farmacéutico-enfermera" en el proceso necesario para la prescripción-validación-administración de medicamentos, obteniéndose una media de $3,6 \pm 0,9$ puntos.

Entre las preguntas comunes en ambos cuestionarios, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en la media de puntuaciones obtenidas en las cuestiones sobre la colaboración del Servicio de Farmacia a la hora de resolver problemas e incidentes relacionados con la PEA, obteniéndose puntuaciones medias superiores en el grupo del PF con respecto al PE; mientras que, en la cuestión sobre que, de forma global, la PEA es mejor que el proceso manual y en el grado de satisfacción general, el grupo de PE obtuvo puntuaciones medias superiores al grupo del PF.

Cabe destacar que una alta proporción de profesionales recomendarían la implantación de la PEA a otras unidades, contestando afirmativamente el 74,1% del PF y el 81,6% del PE. Entre las razones expuestas por las cuales el PF no la recomendaría se encontraban: el gran empleo de tiempo que conllevaba el acto de la prescripción, así como considerar que el programa de PEA no es adecuado para su cometido. En cuanto a las razones para no recomendarla del PE: se recogieron la mala utilización del programa por parte del PF y la imposibilidad de cambiar los horarios de administración de los medicamentos por parte del propio PE, teniendo que recurrir al PF para que los efectúe.

Por otro lado, las ventajas en cuanto a la PEA referidas por el PF fueron: el aumento de la seguridad y claridad en la prescripción y el acceso más fácil y rápido al historial farmacológico de episodios previos. Con respecto al PE, las ventajas se relacionaban con la disminución del número de errores a la hora de transcribir e interpretar la orden médica, la mayor legibilidad de la orden médica, el ahorro de tiempo, y la mayor claridad en cuanto a la dosis, vía de administración y horarios.

Con respecto a los inconvenientes, el PF manifestó, además del aumento del tiempo de la prescripción, la dificultad para encontrar algunos fármacos e indicar determinadas pautas posológicas no habituales. Mientras que según el PE fueron, además de la imposibilidad de modificar los horarios de administración, la imposibilidad de registro electrónico de la administración, y el gran gasto de papel generado por estos registros, así como la poca claridad y el reducido tamaño de letra cuando se prescriben múltiples o fracciones de dosis enteras.

Por último, en cuanto a las sugerencias, el PF solicitaba que se modificara el programa actual para que fuera más simple e intuitivo, así como realizar una formación más amplia sobre su uso. De igual forma, el PE requería que se ampliara la formación del PF para mejorar la utilización de esta herramienta.

DISCUSIÓN

Este estudio ha permitido conocer el grado de satisfacción del personal implicado en la prescripción y administración de medicamentos con la PEA. Es importante destacar la alta participación, siendo similar a la encontrada en otros estudios en el caso del PE, pero considerablemente superior en el PF, siendo en el presente estudio del 48,2%, frente al aproximadamente 25% descrito. Este hecho aumenta la validez interna de los resultados¹⁰.

Los valores obtenidos en el coeficiente alfa de Cronbach de 0,906 y 0,896 para las escalas de las encuestas dirigidas a PF y PE respectivamente garantizan la fiabilidad de las mismas.

Tras realizar el análisis factorial, se determina que en el grupo de PF el ítem más específico corresponde a la pregunta 5, que hace referencia a la coordinación entre profesionales sanitarios, debido a que su proporción común a todos los ítems es la más baja, con un valor de 0,540. En el caso del grupo de PE, el ítem más específico corresponde a la pregunta 8, haciendo referencia a la colaboración del farmacéutico a la hora de resolver incidentes relacionados con la PEA y con un valor de 0,269. Por otro lado, los ítems menos específicos en ambos grupos y con unos valores de 0,910 y 0,770 correspondieron a las preguntas 8 y 10 para PF y PE respectivamente haciendo referencia al grado de satisfacción general.

En los grupos de PF y PE el primer factor explica el 57,8% y el 58,3% de la varianza respectivamente, explicando el 2º factor el 15,5% y el 9,9% en los grupos de PF y PE respectivamente. Estos porcentajes proporcionan una evidencia de validez del constructo, ya que el porcentaje de explicación de la varianza del primer factor es muy superior al explicado por los restantes.

Al igual que ocurre en otros estudios, se ha obtenido un mayor grado de satisfacción con la PEA en el PE respecto al PF, lográndose en ambos casos puntuaciones superiores a 3 puntos sobre 5¹⁰. La mejor valoración por parte del PE puede explicarse teniendo en cuenta que la PEA evita la transcripción de las órdenes médicas, lo que aparte de suponer un descenso en la carga de trabajo, aporta seguridad a la hora de la administración de medicamentos ya que no hay lugar a malinterpretaciones o errores en la lectura de la orden médica. Por otro lado, el peor valor obtenido por parte del PF se puede relacionar con la dificultad experimentada a la hora del manejo del programa informático, incluyendo problemas para encontrar fármacos no incluidos en la guía farmacoterapéutica del hospital, determinadas pautas posológicas o vías de administración, lo que supone un aumento del tiempo empleado en la prescripción. Estos resultados difieren de los publicados en estudios similares, en los que el PF prescriptor considera y valora positivamente la reducción en el tiempo empleado en la prescripción⁶.

A pesar de los inconvenientes manifestados, los profesionales sanitarios reconocen que la PEA favorece un mejor acceso a la información de los medicamentos y del paciente, disminuye los errores relacionados con la medicación^{12,13} y mejora la coordinación entre los profesionales. Estas razones explican esa alta proporción de profesionales que recomiendan que se siga avanzando en la implementación de la PEA en otras unidades, lo cual indica que los profesionales sanitarios priorizan la mayor seguridad del paciente a la mayor simplificación del proceso farmacoterapéutico.

En cualquier caso, se observa que en función de la categoría profesional, cambian las percepciones de los inconvenientes, así mientras que el PF consideraba que la PEA ralentizaba el proceso terapéutico, el PE, que evita tener que realizar la interpretación y transcripción de la orden médica, consideraba que la PEA lo agilizaba. Resultados que coinciden a los obtenidos en otros estudios en el caso del PE, pero que difieren a los obtenidos por parte del PF¹⁴. Este hecho también está relacionado con la baja

puntuación obtenida por parte del PF en la pregunta sobre la facilidad de prescripción (3,3±1,0 puntos), a diferencia de en otras publicaciones en las que está mejor puntuada¹⁴. Por tanto, estos resultados ponen de manifiesto que la aplicación utilizada para la PEA no es capaz de satisfacer las necesidades del PF, debiendo realizarse mejoras para que se adapte a los requerimientos de éstos.

Por otro lado, se obtuvieron unas puntuaciones medias similares en los dos grupos profesionales en la cuestión que hacía referencia a si la PEA era mejor que el proceso manual, resultando satisfactoria en los dos grupos aunque habiendo una mayor predilección por la PEA en el colectivo de PE debido a la mejora en la legibilidad^{6,15} y seguridad del registro de administración. Por lo tanto, a pesar de los inconvenientes encontrados en la PEA sobre todo por parte del PF, se está de acuerdo en que globalmente el cambio ha supuesto una mejora en el proceso farmacoterapéutico.

Con los resultados obtenidos en las preguntas abiertas se elaborará una línea de acciones de mejora que se centrará en intensificar la formación del PF en lo que se refiere a la aplicación informática de la PEA, ya que ambos colectivos lo han solicitado. De esta manera se intentará disminuir el tiempo empleado por el PF en la prescripción. También se ha solicitado a la empresa responsable de la aplicación informática la posibilidad de aumentar el tamaño de la letra y/o utilizar otra forma de representar los múltiplos y fracciones de dosis para evitar problemas de confusión en la interpretación, así como, es necesario que la organización se plantee a corto plazo implantar el sistema de firma electrónica de la administración de medicamentos para agilizar la administración, mejorar los registros y la confidencialidad, y reducir el consumo de papel. Tras la implantación de las acciones de mejora se reevaluará el impacto de las mismas en la satisfacción de los profesionales sanitarios.

En conclusión, la PEA ha sido reconocida por los profesionales sanitarios como una herramienta útil y eficaz en la mejora de la seguridad del proceso farmacoterapéutico. Sin embargo, es necesario adaptar estas herramientas a las necesidades de los profesionales implicados, para que no suponga un aumento en la carga asistencial.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Villamañán E, Herrero A, Álvarez-Sala R. Prescripción electrónica asistida como nueva tecnología para la seguridad del paciente hospitalizado. *Med Clin.* 2011; 136:398-402.
2. Estudio Nacional sobre los Efectos Adversos ligados a la Hospitalización ENEAS 2005. Informe febrero 2006. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo.
3. Leape LL, Bates D, Cullen DJ, Cooper J, Demonaco J, Gallivan T, et al. Systems analysis of adverse drug events. *JAMA.* 1995;274:35-43.
4. Mir C, Gadri A, Zelger GL, Pichon R, Pannatier A. Impact of a computerized physician order entry system on compliance with prescription accuracy requirements. *Pharm. World Sci.* 2009;31:596-602.
5. Colpaert K, Decruyenaere J. Computerized physician order entry in critical care. *Best Pract. Res. Clin Anaesthesiol.* 2009 Mar; 23:27-38.

6. Villamañán E, Larrubia Y, Ruano M, Moro M, Sierra A, Pérez E, et al. Análisis de las preferencias de los profesionales sanitarios respecto a la prescripción electrónica de tratamientos farmacológicos en pacientes hospitalizados. *Rev Calid Asist.* 2013;28:313-20.
7. Inquilla C, Szeinbach S, Seoane-Vazquez E, Kappeler K. Pharmacist's perceptions of computerized prescriber-order-entry systems. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64:1626-32.
8. Harrison MI, Koppel R, Bar-Lev S. Unintended consequences of information technologies in health care. An interactive sociotechnical analysis. *J Am Med Inform Assoc.* 2007;14:542-9.
9. Callen J, Braithwaite J, Westbrook J. Differences in doctors' and nurses' assessments of hospital culture and their views about computerized order entry systems. *Stud Health Technol Inform.* 2008;136:15-20.
10. Giménez Manzorro A, Vigil D, Durán García ME, Martínez Fernández-Llamazares C, Lobato Mantilla E, Caro González L, et al. Encuestas de satisfacción al personal facultativo y de enfermería como método de mejora de la calidad de los procesos del servicio de farmacia. *Rev Calid Asist.* 2008;23:3-6.
11. Valiente F, Sánchez I, Abellán L, Lucas C, Soto P, Villa E. Satisfacción de usuarios de un programa de prescripción electrónica asistida en un hospital comarcal. Comunicación presentada en 54 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria en Zaragoza, España.
12. Alsweed F, Alshaikh A, Ahmed A, Yunus F y Househ M. Impact of computerized provider order on nursing workflow, patient safety and medication errors: perspectives from the front line. *Int J Electron Healthc.* 2014;7:287-300.
13. Allenet B, Bedouch P, Bourget S, Baudrant M, Foroni L, Calop J, et al. Physicians' perception of CPOE implementation. *Int J Clin Pharm.* 2011;33:656-64.
14. Khajouei R, Wierenga PC, Hasman A, Jaspers MW. Clinicians satisfaction with CPOE ease of use and effect on clinicians' workflow, efficiency and medication safety. *Int J Med Inform.* 2011;80:297-309.
15. Santos Rubio MD, Cotrina-Luque J, Martín-Gil R, Bautista-Paloma FJ. Los sistemas de alertas como método de detección de errores de medicación. *Rev Calid Asist.* 2011;26:269-70.

Originales

Disponibilidad y accesibilidad de medicamentos esenciales en función a precios y a la capacidad de pago de la población, del distrito de Nuevo Chimbote - 2014

Rev. OFIL 2017, 27;1:53-59

Fecha de recepción: 15/03/2016 - Fecha de aceptación: 11/01/2017

TORRES SANTILLÁN LJ

Químico Farmacéutico. Magister en Salud Pública. Docente de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote (Perú)

RESUMEN

El objetivo de la investigación fue determinar la disponibilidad y accesibilidad de medicamentos esenciales en función a precios y a la capacidad de pago de la población, en establecimientos farmacéuticos de los sectores públicos y privados del distrito de Nuevo Chimbote, provincia Del Santa del Departamento de Ancash en el año 2014. Se realizaron entrevistas directas, ingresos *on line* al observatorio de precios de la Dirección General de Medicamentos, datos de precios de medicamentos y en algunos casos se empleó receta médica simulada. Se determinó que la disponibilidad de medicamentos esenciales en DCI en establecimientos privados fue mayor

que en el MINSA, sin embargo sus precios promedios fueron 317 veces más y los precios promedios de medicamento innovador y genérico de marca o marca propia de cadenas de boticas fueron 4.721 veces más y 2.399,8 veces más respectivamente que los precios del MINSA en establecimientos privados, lo que constituye una barrera para la accesibilidad. Con respecto a la capacidad de pago de la población en función al salario mínimo vital, para el tratamiento de una infección respiratoria, se requiere de 8, 4,5 y 1 días de trabajo si el tratamiento se hiciera con medicamentos innovadores, genérico de marca o marca propia de cadenas de boticas o con genéricos en DCI respectivamente.

Palabras clave: **Medicamentos esenciales, medicamentos de marca innovadora, medicamentos genéricos de marca, medicamentos genéricos en DCI.**

Availability and accessibility of essential medicines based on prices and the ability to pay population, district of New Chimbote - 2014

SUMMARY

The objective of the research was to determine the availability and accessibility of essential medicines according to prices and the payment capacity of the population, in pharmaceutical establishments in the public and private sectors in the District of Nuevo Chimbote, province of the Santa of the Department of Ancash in 2014.

Direct interviews, income online to the Observatory of prices of the General direction of drugs, drug price data and simulated prescription was used in some cases.

It was determined that the availability of essential medicines at DCI in private establishments was higher than in the MINSA, however their prices averages were 317 times more and

prices averages for innovative and generic drug brand or brand chains of drugstores were 4,721 times and 2,399.8 times more respectively than the prices of the MINSA in private establishments what constitutes a barrier to accessibility. With respect to capacity to pay of the population according to the minimum living wage, for treatment of a respiratory infection, requires 8, 4.5 and 1 working days if treatment is made with innovative, generic brand or brand chains of pharmacies drugs or generics in DCI respectively.

Key Words: **Essential Medicines, innovative medicines, generic brand, generics DCI.**

Correspondencia:

Luis José Torres Santillán
Urbanización Bellamar R2 - lote 5 - II Etapa
Distrito de Nuevo Chimbote - Ancash (Perú)
Correo electrónico: ltsfarm@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La atención sanitaria tiene como componente fundamental a los medicamentos y la responsabilidad para que estén disponibles y sean accesibles, recae principalmente en los sistemas de salud de los países, y en los sistemas privados de provisión a través de farmacias y boticas en donde se representan bienes económicos en los que se aplican todas las reglas de mercadeo y se han convertido en agentes que proporcionan ingentes ganancias sobre todo en la etapa de comercialización, siendo el precio un factor determinante en la accesibilidad para la población de escasos recursos económicos.

En nuestro país, los grandes sistemas encargados de brindar atención en salud son la Seguridad Social (ESSA-LUD) y el Ministerio de Salud (MINSA), ambos con limitaciones de atención en recursos humanos, horarios, separación de citas con tiempos de espera muy prolongados, disponibilidad de medicamentos y de formas farmacéuticas requeridas para atenciones específicas; quedando como alternativa para gran parte de la población acudir a las farmacias y boticas del sector privado en busca de una solución a sus problemas de salud.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) cerca de un tercio de la población mundial no tiene acceso a medicamentos, especialmente en países subdesarrollados, por consiguiente, se requieren tomar medidas urgentes con el fin de combatir este problema. Por ello, el concepto de “medicamentos esenciales” ha sido difundido por la OMS desde 1975, entendiéndose que son aquellos productos que sirven para satisfacer las necesidades de atención de salud de la mayor parte de la población. Por lo tanto, esos medicamentos deben estar disponibles en todo momento en las cantidades adecuadas y en las formas farmacéuticas requeridas¹⁻³.

La existencia de grandes diferencias en el precio y la disponibilidad de un mismo medicamento parece ser bastante común, no solo en diferentes partes del mundo, sino también en distintas partes del mismo país y de una misma región o ciudad y el precio de los medicamentos es considerado uno de los más importantes obstáculos para el acceso a los medicamentos⁴.

Estudios sobre accesibilidad a medicamentos con encuestas a hogares, son importantes para verificar la realidad y eficacia de las medidas de intervención para mejorar el acceso de medicamentos en la población. Sin embargo, dichos estudios, además de ser escasos, presentan problemas metodológicos serios, uno de los principales es la no diferenciación entre la definición operacional entre el acceso a medicamentos y el estudio de las dimensiones de la accesibilidad⁵.

En Perú, un mismo medicamento puede ser comercializado en varias versiones: Medicamento de Marca Innovadora (original), Medicamento Genérico de marca y/o de Marca propia de cadena de botica (principio activo que perdió su patente y tiene una marca con la que se comercializa), Medicamento Genérico DCI (se comercializa con su Denominación Común Internacional) y se disponen de pocos datos sistemáticos sobre precios; información muy necesaria al momento de definir políticas destinadas a mejorar la asequibilidad de medicamentos esenciales, considerando que los precios altos son una barrera para el acceso a los mismos⁶.

La presente investigación se desarrolló en el distrito de Nuevo Chimbote, ubicado en la provincia Del Santa, Región Ancash - Perú, zona en constante crecimiento y 20 años de creación política como distrito, tiene una población de más

de 200.000 habitantes y posee una tasa de crecimiento anual del 1,5%, una gran problemática socio cultural donde gran parte de sus habitantes son trabajadores dependientes dedicados a actividades comerciales, agrícolas y de servicios. Sobre esta base surgió la presente investigación que se orienta a resolver **¿Cuáles son los niveles de disponibilidad y accesibilidad de medicamentos esenciales en función a precios y a la capacidad de pago de la población, del distrito de Nuevo Chimbote en el año 2014?**

El objetivo del trabajo fue determinar los niveles de disponibilidad y accesibilidad de medicamentos esenciales en función a precios y a la capacidad de pago de la población que percibe salario mínimo vigente; en el distrito de Nuevo Chimbote en el año 2014.

MATERIAL Y MÉTODO

La investigación fue cualitativa de tipo descriptiva-exploratoria, transversal y para la recolección de datos se empleó como fuente la técnica de encuesta de precio y disponibilidad de medicamentos, el Formulario para la recogida de datos de precios de medicamentos, el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales de donde se seleccionaron 30 medicamentos esenciales de mayor uso, Información de precios de medicamentos de todas las boticas y farmacias del sector privado ubicadas en el distrito de Nuevo Chimbote y registradas en Dirección de Medicamentos - DEMID Ancash costa y de todos los servicios de farmacia de los establecimientos de salud del Ministerio de Salud (MINSA) pertenecientes a la Red de Salud Pacífico Sur - Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón Nuevo Chimbote.

Para cada medicamento esencial seleccionado se indagó la disponibilidad y precio del producto de marca innovadora (original), del producto genérico de marca o marca propia de cadena de boticas (genérico comercial) y del producto genérico en DCI. Se hizo lo propio en los servicios de farmacias del sector público, obteniéndose porcentajes y promedios de precios que fueron posteriormente comparados entre sí. Complementariamente se recurrió al observatorio de medicamentos de DIGEMID - MINSA y como referente, la publicación *on line* de precios de medicamentos que en el sector privado se maneja en nuestro país.

Además se calculó la capacidad de pago en base al salario mínimo de un trabajador urbano no calificado para adquirir el tratamiento para enfermedades comunes, con base al precio de los medicamentos en sus versiones: Medicamento de marca innovadora, Medicamento Genérico de marca o marca propia de cadena de boticas y Medicamento genérico en DCI el sector privado; comparándolos con los precios del MINSA.

RESULTADOS

La tabla 1, muestra que de los 71 establecimientos farmacéuticos incluidos para el análisis el 91,5% eran boticas y farmacias pertenecientes al sector privado, eso implica que en el sector público se encuentran 6 Servicios de farmacia que corresponden a Puestos de Salud, Centros de Salud y al Hospital Regional que pertenecen a la Red Pacífico Sur, ubicados en el distrito de Nuevo Chimbote. Del Petitorio Nacional de Medicamentos se seleccionaron, 30 medicamentos esenciales por su mayor uso y a partir de ello se indagó por la existencia en las boticas y farmacias del sector privado en sus variantes: Medicamento innovador, Medicamento Genérico de marca o marca propia de cadena de botica y Medicamento genérico en DCI.

En la figura 1, se muestra que los medicamentos esenciales comercializados con marca innovadora se encontraron en el 54% de los establecimientos privados; en tanto que los medicamentos genéricos de marca o marca propia de cadena de botica se hallaron en el 69,95% y los medicamentos genéricos en DCI se encontraron en el 79,79%. En el sector público se encontraron presentes en un 66,1% de establecimientos, comercializados como medicamentos genéricos en DCI.

La figura 2 muestra la sección de 10 medicamentos esenciales comercializados con nombre marca innovadora con más diferencia de precios en relación a los Genéricos de marca o marca propia de cadena de botica; se observó que considerando todos los medicamentos sujetos a estudios, el promedio de precios de marca innovadora fue 58% mayor que los medicamentos genéricos de marca o marca propia de cadena de botica, comercializados en el sector privado.

En la figura 3 se muestra la sección de 10 medicamentos esenciales comercializados con nombre marca innovadora que tuvieron más diferencia de precios en relación a los medicamentos Genéricos en DCI; se observó que considerando todos los medicamentos sujetos a estudios, el promedio de precios de marca innovadora fue 921,2% mayor que los medicamentos esenciales genéricos en DCI, comercializado en el sector privado.

La figura 4 muestra la sección de 10 medicamentos esenciales comercializados con nombre medicamento Genérico de Marca y/o de Marca Propia de cadena de botica que tuvieron más diferencia de precios en relación a los medicamentos Genéricos en DCI; se observó que considerando todos los medicamentos sujetos a estudios, el promedio de precio de los medicamentos de marca innovadora tuvieron fue 514% mayor que los medicamentos esenciales genéricos en DCI, comercializados en el sector privado.

Las figuras 5, 6 y 7, muestran los 10 medicamentos esenciales de marca innovadora, genérico de marca o marca propia de cadena de botica y genérico en DCI comercializados en el sector privado que tuvieron mayor diferencia de precios con los medicamentos que se ofrecen a la población en los establecimientos del Ministerio de Salud (MINSA) pertenecientes a la Red de Salud Pacífico Sur; considerando todos los medicamentos sujetos a estudio se observó que en promedio el precio de los medicamentos de marca innovadora, genéricos de marca o marca propia de cadena y genéricos en DCI fueron 4.721,5%, 2.398,8% y 317% mayor respectivamente que los precios de los medicamentos ofrecidos en el MINSA.

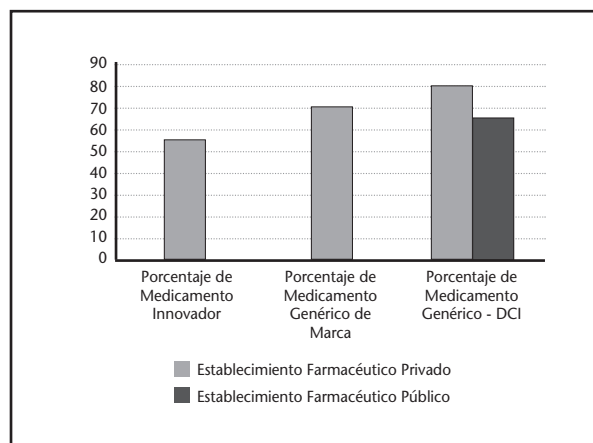
Entre las patologías más recurrentes en la región destaca la infección respiratoria aguda de origen bacteriana cuyo tratamiento convencional para un paciente adulto comprende la administración de Amoxicilina 500 mg + Ácido clavulánico 125 mg Tab; la tabla 2, muestra el porcentaje del salario mínimo de un trabajador urbano vigente en el Perú equivalente a 750 soles (aproximadamente 215 dólares americanos) que destinaría para cumplir con un esquema de tratamiento, observándose que si lo hiciera con medicamentos de marca innovadora correspondería al 27,6% lo que implica 8 días de trabajo; si lo hiciera con medicamentos genéricos de marca o marca propia de cadena de botica correspondería a un 15,2% lo que equivale 4,5 días de trabajo y si el tratamiento lo hiciera con medicamentos genéricos en DCI correspondería a un 3,42% de su salario lo que equivale a 1 día de trabajo.

Tabla 1
Distribución porcentual de establecimientos farmacéuticos sectores públicos y privados en el distrito de Nuevo Chimbote febrero a diciembre 2014

Establecimiento	Nº	Porcentaje
Privado	65	91,5
Público	6	8,5
Total	71	100

Fuente: Elaboración propia, a partir de información proporcionada por DEMID- Ancash.

Figura 1
Comparación de porcentajes de disponibilidad de Medicamentos de Innovador, Genérico de Marca y/o Marca Propia de cadena de botica y Genérico en DCI, disponibles en establecimientos farmacéuticos públicos y privados en el distrito de Nuevo Chimbote febrero a diciembre 2014



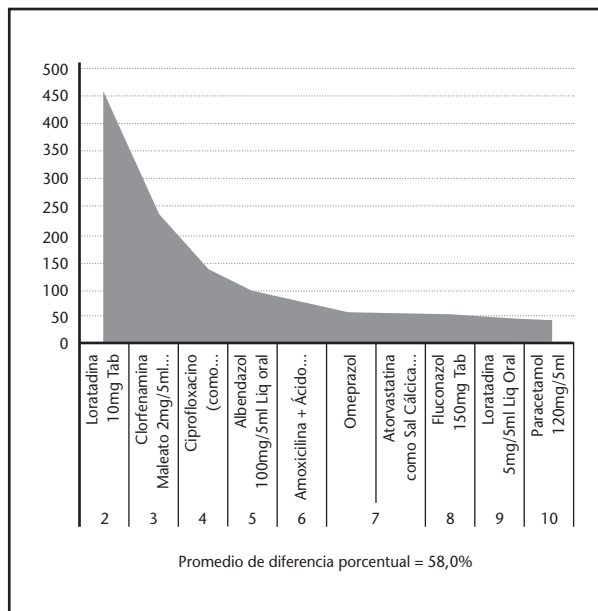
Fuente: Elaboración propia, a partir de información proporcionada en establecimientos farmacéuticos en el distrito de Nuevo Chimbote.

DISCUSIÓN

En el Perú, los establecimientos de salud que pertenecen al sector público dependientes tanto del Ministerio de Salud y los del sistema de Seguridad Social tienen serias limitaciones en infraestructura, horarios de atención, recursos financieros, recursos humanos y otros que impiden el acceso de la población. En el caso de los establecimientos de los dependientes del MINSA, existen varios programas de aseguramiento a poblaciones vulnerables cuya evaluación revela que las medidas implementadas para remediar las deficiencias, son insuficientes; en la Seguridad Social existe constante incremento de población asegurada y por ende incremento de la demanda de los servicios, tanto que ésta es diferida entre 11 a 90 días para conseguir cita en consultorios externos. Ante esta situación, aparece el sector privado no solamente para cubrir la necesidad de atención médica y otros servicios relacionados, sino también para proveer de medicamentos.

Figura 2

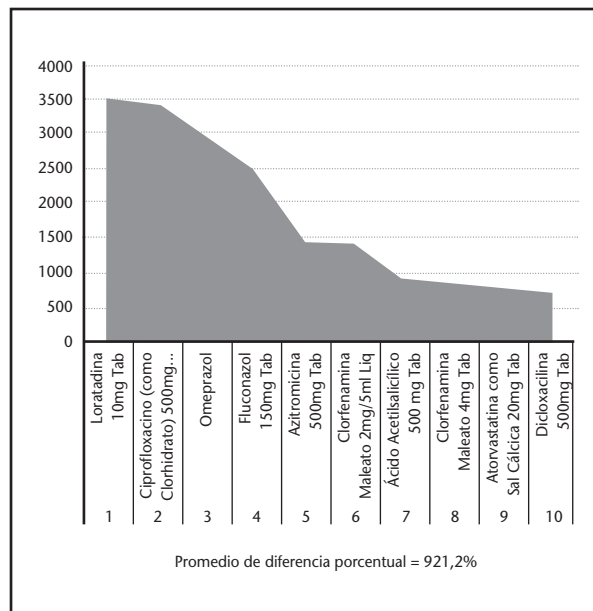
Porcentajes de incremento de precios de Medicamentos de Marca Innovadora comparado con el precio de Medicamentos Genéricos de Marca y/o Marca Propia de cadena de botica, comercializados en el sector privado



Fuente: Elaboración propia, a partir de información proporcionada en establecimientos farmacéuticos privados en el distrito de Nuevo Chimbote.

Figura 3

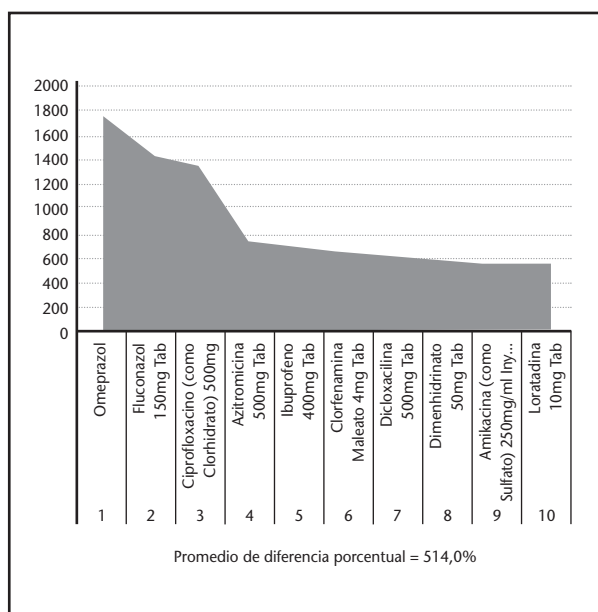
Porcentaje de incremento del precio de Medicamento de Marca Innovadora comparado con el precio de Medicamento Genérico DCI, comercializado en el sector privado



Fuente: Elaboración propia, a partir de información proporcionada en establecimientos farmacéuticos en el distrito de Nuevo Chimbote.

Figura 4

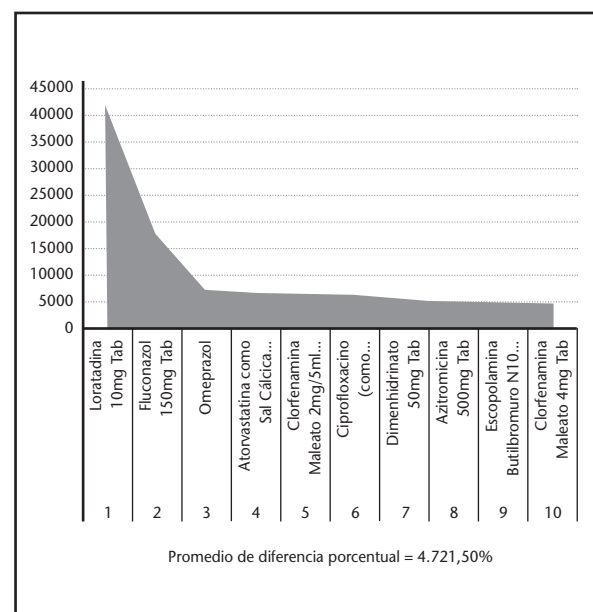
Porcentaje de incremento del precio de medicamento Genérico de Marca y/o de Marca Propia de cadena de botica comercializada en el sector privado comparado con el precio de Medicamento Genérico DCI, comercializado en el sector privado



Fuente: Elaboración propia, a partir de información proporcionada en establecimientos farmacéuticos en el distrito de Nuevo Chimbote.

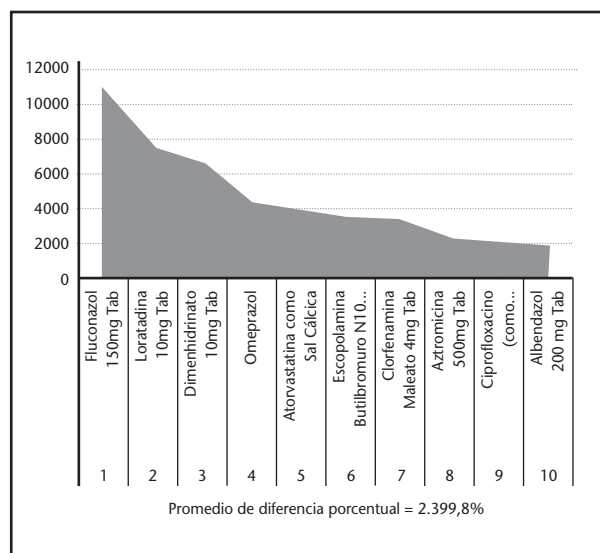
Figura 5

Porcentaje de incremento del precio de Medicamento de Marca Innovadora comercializado en el sector privado con el precio de Medicamento Genérico ofertado en establecimiento del MINSA



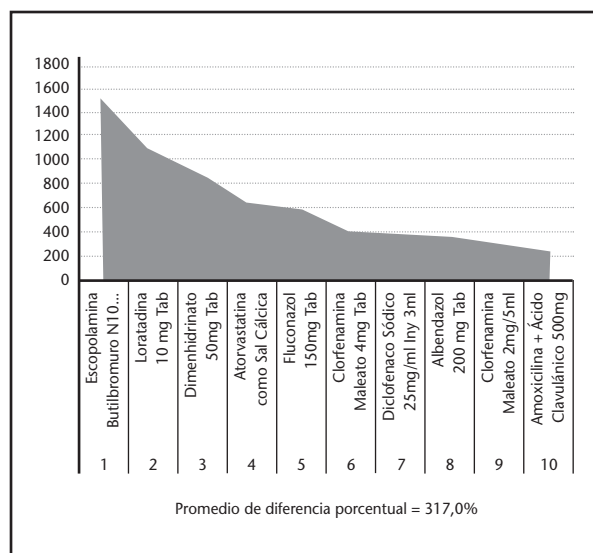
Fuente: Elaboración propia, a partir de información proporcionada en establecimientos farmacéuticos en el distrito de Nuevo Chimbote.

Figura 6
Porcentaje de incremento del precio de Medicamento Genérico de Marca y/o Marca Propia de cadena de botica comercializado en el sector privado con el precio de Medicamento Genérico ofertado en establecimiento del MINSA



Fuente: Elaboración propia, a partir de información proporcionada en establecimientos farmacéuticos en el distrito de Nuevo Chimbote.

Figura 7
Porcentaje de incremento del precio de Medicamento Genérico DCI comercializado en el sector privado con el precio de medicamento Genérico ofertado en establecimiento del MINSA



Fuente: Elaboración propia, a partir de información proporcionada en establecimientos farmacéuticos en el distrito de Nuevo Chimbote.

La tabla 1, muestra que en el distrito de Nuevo Chimbote, el 91,5% de los establecimientos farmacéuticos que expenden medicamentos al por menor corresponden al sector privado, entre los que se encuentran las principales cadenas de boticas del país. Pérez A, refiere que se ha determinado que a nivel nacional existen cerca de 2.200 establecimientos farmacéuticos que pertenecen a las cadenas de boticas y representan más del 60% en un mercado que sigue creciendo, según la Dirección General de Medicamentos (DIGEMID), y según el Instituto Nacional de Estadística, el porcentaje de personas que busca atención en boticas y farmacias, ha ido aumentando desde el 2004⁷.

La figura 1, muestra que los porcentajes promedios de disponibilidad de los medicamentos seleccionados para este estudio en el sector privado fueron: 54% para medicamentos innovador, 70% para medicamentos genéricos de marca y/o de marca propia de cadena de botica y 79,79% de medicamentos genérico en DCI, en tanto que en establecimientos del sector público el porcentaje promedio de disponibilidad fue de 66,1%. Como se puede observar, el porcentaje de disponibilidad de medicamentos genéricos en DCI es mayor que el de marca innovadora o genérico de marca o marca propia de cadena de botica, sin embargo se tiene que precisar que no fue el primero en ser ofrecido por el personal que labora en farmacias o boticas. Se evidenció que como primera opción fueron ofrecidos los genéricos de marca o marca propia de cadena de botica, inclusive pretendiendo reemplazar al consignado en las recetas simuladas utilizadas para la recopilación de información.

Este hecho se explica al abordar el gravísimo problema de la "integración vertical" que han implementado

poderosos grupos financieros y aseguradoras para hacerse propietarias de la mayoría de eslabones de la cadena de suministro, constituyéndose en oligopolios, donde la misma persona jurídica es dueña del laboratorio fabricante (o fabrica medicamentos por encargo), de la droguería o distribuidora, de la clínica o policlínico, del laboratorio de análisis clínicos, de la cadena de boticas, etc⁸.

La comercialización de medicamentos de las cadenas de es bastante compleja, poseen un inventario grande y una diversidad de productos entre Medicamentos de Marca de laboratorios transnacionales, nacionales, genéricos, productos de higiene personal y otros ítems. Pero el punto clave para cada una de las Cadenas es que mandan a fabricar a algún laboratorio nacional o importan, o fabrican en su laboratorio sus propios productos a los cuales les ponen un Nombre de Marca, a partir de aquellos medicamentos que han perdido la patente, a estos productos se les conoce como productos de MARCA PROPIA, en realidad son medicamentos genéricos de marca, constituidos por 100 o más ítems de mayor rotación⁹.

En el sector público, porcentajes promedios de disponibilidad de los medicamentos seleccionados fue de 66,10%, lo que evidencia la difícil situación por la que atraviesa este sector en la región, ya que los medicamentos, en especial los esenciales, generan un impacto en la salud y la vida de las personas que reciben un tratamiento médico. Por consiguiente, no se puede interrumpir su cadena de suministro, aun cuando su compra se haya declarado desierta o existan problemas en el cumplimiento de los contratos que el estado lleva adelante por medio de sus organismos operadores.

Tabla 2
Porcentajes de Salario Mínimo que permiten cumplir con el tratamiento convencional para Infección respiratoria aguda bacteriana usando Medicamentos Innovador, Genérico de Marca y/o Marca Propia y Genérico en DCI, disponibles en establecimientos farmacéuticos en el distrito de Nuevo Chimbote - febrero a diciembre 2014

Morbilidad	Infección respiratoria aguda - bacteriana		
Medicamento	Amoxicilina + ácido clavulánico 500 mg + 125 mg Tab		
Tratamiento	Cada 8 horas x 5 días (15 tabletas)		
Salario mínimo	750,00 soles (aproximadamente 215 dólares americanos)		
Establecimiento Farmacéutico Privado	Medicamento de Marca Innovadora	Medicamento Genérico de Marca o Marca Propia de Cadena de Botica	Medicamento Genérico en DCI
Precio unitario (\$/.)	13,8	7,6	1,71
Gasto por tratamiento (\$/.)	207	114	25,65
Porcentaje que representa del salario mínimo	27,6 %	15,2%	3,42%
Días de trabajo	8	4,5	1

Fuente: Elaboración propia, a partir de información proporcionada en establecimientos farmacéuticos en el distrito de Nuevo Chimbote.

En relación a la accesibilidad en función a precios, las figuras 2, 3 y 4, muestran una sección de los medicamentos sujetos a estudio comercializados en el sector privado con más diferencia de precios, siendo que en promedio los precios de los medicamentos de marca innovadora fueron 58% mayor que el promedio de los precios de los medicamentos genéricos de marca o marca propia de cadena de botica y 921,2% mayor que el promedio de los precios de los medicamentos comercializados en DCI en tanto que los precios de los medicamentos genéricos de marca o marca propia de cadena fueron en promedio 514,0% mayor que el promedio de los precios de los medicamentos comercializados en DCI. Los medicamentos genéricos de marca o marca propia de cadena de botica son elaborados con principios activos que han perdido la patente y que los laboratorios farmacéuticos que los fabrican para sus distribuidoras o por encargo para otras cadenas comercializadoras no han realizado gasto en investigación, sin embargo son los primeros en ser ofrecidos por el personal técnico que labora en ellas, inclusive cambiando y/o pretendiendo cambiar los medicamentos considerados en una receta médica por el incentivo económico que implica vender medicamentos de marca propia¹⁰. La enorme diferencia de precios conllevaría a investigar las posibles causas, ya que los costos de producción de los medicamentos genéricos en DCI son casi similares a los genéricos de marca o marca propia de cadena. Al ser los primeros en ser ofrecidos asegura a la cadena de botica la rotación y el posicionamiento de los medicamentos con marcas propias. Por otro lado, los costos de producción de estos medicamentos son reducidos, pero los precios a público son colocados con referencia a los medicamentos innovadores, casi siempre unos cuantos puntos menos.

Las figuras 5, 6 y 7 muestran una sección de los medicamentos sujetos a estudio comercializados en el sector privado con más diferencia de precios en relación a los

medicamentos comercializados en el sector público, siendo que en promedio los precios de los medicamentos de marca innovadora fueron 4.721,5% mayor que los precios del MINSA; los precios de los medicamentos genéricos de marca o marca propia de cadena fueron en promedio 2.399,8% mayor, mientras que los precios de los medicamentos genérico en DCI tuvieron en promedio un precio 317,0% mayor que los precios del MINSA. Estas diferencias notables y el rango muy amplio de variación de precios, afecta a todas las capas sociales, pero son los pobladores de escasos recursos económicos y que dependen de un salario mínimo los más vulnerables, razón por la que los medicamentos no deben ser considerados sólo elementos con valor económico sujeto a las leyes del mercado sino que deben evaluarse otros factores que permitan mejorar su accesibilidad. La tabla 2 muestra que si un trabajador urbano no calificado que percibe un salario mínimo en nuestro país pueda cumplir con el esquema terapéutico de una infección respiratoria aguda bacteriana que requiera Amoxicilina + Ácido Clavulánico 500 mg + 125 mg Tab; debe destinar un 27,6% de su salario mensual si en el tratamiento se empleara medicamentos innovadores; 15,2% del salario mensual si se usara medicamento genérico de marca o marca propia de cadena y 3,42% si se empleara medicamentos genérico en DCI, comercializados en el sector privado, lo que equivalen a 8, 4,5 y 1 días de trabajo respectivamente.

El precio de los medicamentos es considerado uno de los más importantes obstáculos para el acceso, razón por la cual es necesario contar con información fiable para facilitar el acceso a los mismos¹¹.

Por otro lado el modelo económico propicia la existencia de pocas empresas por el lado de la oferta generando nuevos oligopolios, lo que hace que las mismas tengan cierto control sobre el precio, con lo cual estas podrían elevar sus precios sin que ello genere grandes disminuciones en la demanda¹².

CONCLUSIONES

El 91,5% de establecimientos farmacéuticos, pertenecen al sector privado y por ende es el principal proveedor de medicamentos para la población y los promedios de disponibilidad de los medicamentos esenciales fueron 54% para Medicamentos de marca Innovadora, 70% para Genéricos de Marca y/o de marca propia de cadena de botica y 79,79% para Genéricos en DCI. Con respecto al sector público se determinó que la disponibilidad fue de 66,1% lo que demuestra una mayor disponibilidad de medicamentos esenciales en DCI en el sector privado que el MINSA y que en los establecimientos privados se disponen de más medicamentos genéricos de marca o marca propia de cadena de botica que medicamentos en DCI y medicamentos de marca innovadora.

La accesibilidad fue comparada en función a precios. En el sector privado se encontró que en promedio los medicamentos de marca Innovadora tuvieron un precio 58,0% más que los Medicamentos Genérico de Marca y/o Marca Propia de cadena de botica y 921,2% más que los Medicamento Genérico en DCI, en tanto que los medicamentos Genérico de Marca y/o Marca Propia de cadena de botica tuvieron en promedio un precio 514,0% más que el Medicamento Genérico en DCI. Por otro lado, se encontró que en promedio los precios de los Medicamentos de marca Innovadora, Medicamento Genérico de Marca y/o Marca Propia de cadenas de boticas Genérico en DCI que se comercializan en el sector privado tuvieron en promedio un precio 4.721,5%, 2.399,8% y 317,0%; mayor que el precios de los medicamentos del MINSA.

Para cumplir con el tratamiento convencional de una Infección respiratoria aguda bacteriana con Medicamento de marca Innovadora se destinaría 27%; con Medicamento Genérico de Marca y/o Marca Propia de cadena de botica 15,2% y con Medicamentos Genérico en DCI 3,42% del salario mínimo vigente en el país; esto implica que para cumplir con el tratamiento de una infección respiratoria, se requiere: 8, 4,5 y 1 día de trabajo si se emplearía medicamento de marca innovadora, genérico de marca o marca propia de cadena de botica y con medicamento genérico en DCI respectivamente.

Conflicto de intereses: El autor declara no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. WHO Medicines Strategy: countries at the core 2004-2007. Geneva. WHO. 2004.
2. Organización Panamericana de la Salud. Políticas de

producción y comercial de medicamentos. Washington, DC: OPS; 1984. Publicación científica 462.

3. Organización Mundial de la Salud. Selección de medicamentos esenciales. Ginebra: OMS; 1979. Series de Informes Técnicos 641.
4. World Health Organization, Health Action International. Medicine prices - A new approach to measurement. Geneva: World Health Organization; 2003. Tomado de: http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_EDM_PAR_2003.2.pdf. Consultado el 15 Febrero del 2012.
5. Revista Peru Med Exp. Salud Pública. 2012;29(1):119-26.
6. Becerra J, Tesis de grado. UNMSA. Bolivia. Tomado de: <http://www.google.com.pe/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=30&ved=0CFEQFjAJOBQ&url=http%3A%2F%2Fbibliotecadigital.umsa.bo%3A8080%2Frddu%2Fbitstream%2F123456789%2F1925%2F1%2FT-1275.pdf&ei=y7WJVLzrJoNqqigLAD&usg=AFQjCNEA5ZQMA4v0WbZLZJLagqOFZtqtbq>. Consultado el 5 Agosto del 2012.
7. Pérez A, "Políticas de promoción al acceso a medicamentos el caso remediar en la ciudad de Posadas – Misiones". Tomado de: http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CB0QFjAA&url=http%3A%2F%2Fildbi.fcm.unc.edu.ar%2Fildbi%2Ftesis%2Fperez_alfredo_gustavo.pdf&ei=m_70VKv0McidNtOSgrgK&usg=AFQjCNGZdRN3fYnIs-YAkjU3oGOZbfXCPHA&sig2=BqGKFLlBTB3C3s2GfMwXtw&bvm=bv.87269000,d.eXY. Consultado el 11 Diciembre del 2014.
8. Salud y Fármacos. Tomado de <http://www.saludyfarmacos.org/lang/es/boletinfarmacos/boletines/feb2014/p2014191/>. Consultado. 24 de Abril del 2015.
9. Mirada Profesional Farmacéutica. Tomado de http://www.miradaprofesional.com/ampliarpagina.php?id=131&pag=Correo&npag=7¬icias=noticiasdepaginasiete&comentarios=comentariosdepaginasiete#.TzxOGVGP-_w.15-02-11online 6142. Consultado el 11 Diciembre del 2014.
10. http://www.miradaprofesional.com/ampliarpagina.php?id=131&pag=Correo&npag=7¬icias=noticiasdepaginasiete&comentarios=comentariosdepaginasiete#.TzxOGVGP-_w. Consultado. 24 de Abril del 2015.
11. World Health Organization, Health Action International. Medicine prices-A new approach to measurement. Geneva: World Health Organization; 2003. Tomado de: http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_EDM_PAR_2003.2.pdf. Consultado el 15 Octubre del 2014.
12. Boletín electrónico Latinoamericano para fomentar el acceso y uso adecuado de medicamentos. Volumen 17, número 3, agosto 2014. Tomado de <http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/>. Consultado el 11-12-14.



Advancing Therapeutics, Improving Lives.

Desde hace más de 25 años Gilead investiga, desarrolla y comercializa medicamentos innovadores en áreas de salud cuyas necesidades terapéuticas no están cubiertas.

Nuestros medicamentos, ya sean comercializados o en desarrollo, incluyen tratamientos para diferentes áreas terapéuticas: VIH/sida, enfermedades hepáticas, cáncer, enfermedades inflamatorias y respiratorias y afecciones cardiovasculares.

Cada día nos esforzamos en transformar, simplificar y mejorar la calidad de vida de personas con enfermedades graves.



Originales

Experiencia de uso y grado de satisfacción con el tratamiento con fampridina

Rev. OFIL 2017, 27;1:61-66

Fecha de recepción: 07/01/2016 - Fecha de aceptación: 20/09/2016

RECUERO GALVE L¹, MULET ALBEROLA AM², SÁNCHEZ GUNDÍN J¹, MEJÍA RECUERO M², MARCOS PÉREZ G², BARREDA HERNÁNDEZ D³

1 Licenciada en Farmacia. Residente de Farmacia Hospitalaria

2 Licenciada en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria

3 Licenciada en Farmacia. Jefe de Servicio

Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de la Luz. Gerencia de Atención Integrada de Cuenca (España)

RESUMEN

Objetivo: Evaluar efectividad, seguridad y grado de satisfacción de pacientes con esclerosis múltiple (EM) en tratamiento con fampridina.

Métodos: Estudio observacional descriptivo prospectivo (octubre 2013-abril 2014) en un hospital de segundo nivel. Se revisó historia farmacoterapéutica (Farmatools®) e historia clínica electrónica (MambrinoXXI®) de los pacientes en tratamiento. Se evaluó: efectividad mediante el test de la marcha de 25 pasos (T25FW) inicial y tras 14 días; seguridad: estudio de las reacciones adversas medicamentosas (RAM) experimentadas por los pacientes; grado de satisfacción con el medicamento: cuestionario Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) (versión 1.4).

Resultados: 24 pacientes (18 mujeres) iniciaron fampridina. Edad media: 48,8±8,3 años. Efectividad: T25FW inicial 23,55±12,26 segundos y 17,82±8,50 segundos tras 14 días.

Palabras clave: Fampridina, esclerosis múltiple, satisfacción del paciente.

2 mujeres con EM remitente recurrente y escala EDSS 4 y 6 respectivamente, suspendieron tratamiento por falta de mejoría de la marcha. Seguridad: 10 pacientes no experimentaron RAM. RAM más frecuentes: estreñimiento (4 pacientes), insomnio y cefalea (3 pacientes), mareo, ansiedad y aumento de transaminasas (2 pacientes). Supusieron la suspensión en 5 pacientes. 18 pacientes realizaron la encuesta, obteniéndose una satisfacción global (SG) con el medicamento de 11,6±3,3 (Puntuación Máxima Posible 17).

Conclusiones: Fampridina demostró efectividad, disminuyendo 6 segundos el T25FW en el 81,5% de los pacientes y con una valoración satisfactoria en TSQM. Las RAM supusieron la suspensión del tratamiento en 20,8% de la población, sin experimentar ninguna en el 41,6% de los pacientes. La SG con el medicamento fue elevada (11,6 vs. 17) por lo que el tratamiento cumplió las expectativas de los pacientes.

Use experience and level of satisfaction with fampridine

SUMMARY

Objective: To evaluate effectiveness, safety and level of satisfaction of patients with multiple sclerosis (MS) treated with fampridine.

Methods: Observational, descriptive, prospective study (October 2013-April 2014) in a second level hospital. Pharmacotherapeutic (Farmatools®) and medical record (MambrinoXXI®) of patients treated with fampridine during study period were reviewed. To evaluate: effectiveness with timed 25-foot walk (T25FW) initial and after 14 days; safety: adverse events (AE) pre-

Key Words: Fampridine, multiple sclerosis, patient satisfaction.

sented by patients; level of satisfaction: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) (version 1.4).

Results: 24 patients (18 women) were treated with fampridine. Medium age 48.8±8.3 years. Effectiveness: T25FW initial was 23.55±12.26 seconds and after 14 days was 17.82±8.5 seconds. Two women diagnosed of relapsing-remitting MS and EDSS score of 4 and 6 stopped treatment because of no improvement. Safety: 10 patients no presented AE. The AE more frequent were constipation in 4 patients, sleep-

lessness and headache in 3 patients, dizziness, nervousness and high levels of transaminases in 2 patients. 5 patients stopped treatment because of AE. 18 patients completed TSQM. Global satisfaction was 11.6±3.3 (maximum score 17).

Conclusions: Fampridine has demonstrated effectiveness due to reduce 6 seconds the T25FW in 81.5% patients and the TSQM valuation was satisfactory. 20.8% of patients stopped the treatment because of AE and 41.6% of patients no presented any AE. Global satisfactory was high (11.6 vs. 17) and this factor indicate the treatment achieved the patients expectations.

Correspondencia:
Lidia Recuero Galve
Hermandad Donantes de Sangre, s/n
16002 Cuenca
Correo electrónico: lidiarega@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica crónica inflamatoria, desmielinizante y discapacitante que afecta al sistema nervioso central (SNC). Conlleva importantes repercusiones personales, sociales y económicas para el paciente y su entorno^{1,2}.

La EM es la segunda causa de discapacidad en adultos jóvenes tras los accidentes de tráfico. En general, afecta más a las mujeres que a los hombres (2:1 de los casos)¹. La edad de inicio predominante es entre 30-32 años y la prevalencia en nuestro medio es entre 60 y 100 casos por cada 100.000 habitantes².

Existen diferentes formas de manifestación de la enfermedad: EM remitente recurrente (EMRR), EM progresiva secundaria (EMPS), EM progresiva recidivante (EMPR) y EM progresiva primaria (EMPP). La EMRR es la más común (afecta a más del 80% de los pacientes)^{3,4}.

El tratamiento se puede subdividir en 3 categorías: tratamiento modificador de la enfermedad (TME), tratamiento de los brotes de la enfermedad y tratamiento sintomático⁵.

El TME está encaminado a reducir el número de recaídas, la severidad de las lesiones y frenar el curso progresivo de la enfermedad. En la actualidad existen 9 fármacos aprobados como agentes modificadores de la enfermedad: interferón beta 1a y beta 1b, acetato de glatirámico, mitoxantrona, natalizumab, fingolimod, teriflunomida y dimetil fumarato⁵.

El tratamiento de exacerbaciones de la enfermedad se realiza con altas dosis de corticoides, generalmente de metilprednisolona 500-1000 mg/día durante 3 a 10 días⁵.

El tratamiento sintomático ayuda a mejorar la calidad de vida, aunque no siempre mejora muchos de los síntomas que presenta el paciente, ya que estos no responden a la terapia farmacológica⁵.

Los síntomas que padecen los pacientes con EM son consecuencia de la desmielinización y la pérdida axonal progresiva del SNC, que conllevan deterioro neurológico y originan con frecuencia discapacidad y minusvalía⁶. Los más frecuentes son: dolor, espasticidad, espasmos, fatiga, depresión, trastornos motores, visión borrosa, disfagia y trastornos del sueño^{6,7}.

La espasticidad se define como resistencia al estiramiento muscular pasivo causado por una exageración del tono secundaria a una desinhibición central del arco reflejo miotático⁷. Se ha estimado que aproximadamente un 80% de los pacientes padecen espasticidad y entre el 30-50% de estos tienen un grado de moderado a severo⁸. En muchos enfermos la espasticidad es responsable de la fatigabilidad inducida por el movimiento y de la alteración del sueño (por los espasmos y por la dificultad para moverse en la cama durante la noche).

El objetivo del tratamiento de la espasticidad ha sido eliminar o evitar factores que la pueden incrementar, como son: infecciones, estreñimiento, dolor, fiebre y úlceras por presión principalmente; y corregir o evitar las posturas que la incrementan. Para todo ello, tradicionalmente se han utilizado combinaciones de medidas farmacológicas y rehabilitadoras. Entre las medidas farmacológicas, los fármacos por vía oral utilizados para la espasticidad han sido los siguientes:⁷

- Baclofeno: tratamiento de elección en la espasticidad generalizada y espasmo. Es un agonista del receptor GABA-B que actúa produciendo inhibición de la actividad de las motoneuronas gamma y disminuyendo la sensibi-

lidad de los músculos espinales, reduciendo así la espasticidad y los calambres^{7,9}.

- Tizanidina: agonista de receptores α -2-adrenérgicos que actúa inhibiendo la acción de la sustancia P en la médula espinal dorsal, causando efecto analgésico y reduciendo los espasmos^{7,9}.

- Benzodiazepinas: actúan suprimiendo los impulsos sensoriales desde los músculos y receptores cutáneos, potenciando la acción del GABA e inhibiendo las vías descendentes excitatorias. La más utilizada ha sido el diazepam, aunque también se han utilizado otros como el clonazepam. Su principal inconveniente es la sedación que produce al utilizarlas a altas dosis para que tenga efecto antiespasmódico^{7,9}.

- Dantroleno sódico: relajante muscular de acción periférica^{7,9}.

Por vía parenteral, se puede utilizar la toxina botulínica para administración local. Actúa bloqueando la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular, produciendo por tanto una denervación química transitoria. Además, puede desempeñar un papel analgésico al inhibir la liberación periférica de neurotransmisores nociceptivos. Constituye el tratamiento de elección en la espasticidad focal y complementario en la generalizada⁹.

Baclofeno y tizanidina se utilizan en primera línea de tratamiento de la espasticidad. Ante la no respuesta a estos tratamientos, se puede utilizar delta-9-tetrahidrocannabinol-cannabidiol que está indicado para pacientes con EM con espasticidad moderada o grave que no han respondido a medicamentos antiespasmódicos¹⁰.

La disfunción motora con o sin debilidad es uno de los síntomas más incapacitantes en los pacientes con EM. Puede deberse a la afectación de diferentes sistemas descendentes: tracto corticobulbar, corticoespinal, cerebeloso y vías sensitivas, a las que se añade la fatiga y la motivación⁷. Son síntomas primarios que aparecen en el 50% de los pacientes con EM. Presentan un curso temprano de la enfermedad y producen debilidad de la marcha, espasticidad, ataxia y trastornos sensoriales. Una de las consecuencias más graves de la aparición de espasticidad es la dificultad para andar que junto con la reducción de la movilidad, es un trastorno muy frecuente que impacta de forma muy negativa en pacientes con EM. Las opciones de tratamiento recomendadas han sido medidas de terapia física y ayudas de tipo ortopédico, que pueden implicar un estigma adicional. Los TME pueden estabilizar parcialmente la progresión del deterioro de la marcha, aunque en general no mejoran su disfunción¹¹. Sin embargo, en enero 2012 se aprobó por la Agencia Española del Medicamento, un nuevo fármaco, fampridina, un bloqueante de los canales de potasio, de administración oral. La introducción de fampridina, supone el estándar actual para el tratamiento de trastornos de dificultad de la marcha en pacientes diagnosticados de EM, puesto que es el único tratamiento autorizado para mejorar la marcha en personas adultas con EM¹¹⁻¹³.

Fampridina es un medicamento con registro de uso hospitalario. Su mecanismo de acción consiste en el bloqueo de los canales de potasio dependientes de voltaje, disminuyendo la pérdida de K⁺, por lo tanto, aumentan los potenciales de acción y la conducción, y potencia la transmisión sináptica y neuromuscular de la señal nerviosa. Presenta farmacocinética lineal, con absorción completa a nivel del aparato digestivo, siendo esta absorción más lenta que la de su metabolito activo, 4-aminopiridina de liberación

inmediata. Por ello, se presenta como comprimidos de liberación prolongada que presentan un retraso en la absorción de fampridina, manifestado por un aumento más lento de la concentración máxima más baja, disminuyendo así la aparición de efectos adversos. La pauta posológica de fampridina es 1 comprimido de 10 mg/12 horas^{11,12}.

La prescripción inicial de fampridina se limita a 2 semanas, ya que generalmente los beneficios clínicos deben ser identificados en el plazo de 2 semanas tras comenzar el tratamiento. Se realiza un test de la marcha de 25 pasos (T25FW) antes de iniciar el tratamiento y otro tras las 2 semanas de tratamiento para evaluar la eficacia del mismo. Si no se aprecia mejoría del T25FW se debe suspender el tratamiento con fampridina tal y como se recoge en la ficha técnica¹².

Los objetivos de este estudio fueron analizar la efectividad, la seguridad y el grado de satisfacción de pacientes diagnosticados de EM que han iniciado tratamiento con fampridina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional descriptivo prospectivo realizado desde el 29 de octubre de 2013 al 15 de abril de 2014 en un hospital de nivel II que atiende a un área asistencial de 146.827 habitantes.

Se incluyeron todos aquellos pacientes que iniciaron tratamiento con fampridina durante el período de estudio. En nuestro hospital, dicho medicamento está incluido en un programa de atención farmacéutica a pacientes en tratamiento para la EM que se desarrolla en la Consulta de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos (CAFPE). Mediante la revisión del Módulo de Gestión de Pacientes Externos (Farmatools®) y de la historia clínica electrónica del paciente (MambrinoXXI®) se recogieron los siguientes datos: edad, sexo, escala funcional de discapacidad (EDSS), tipo de EM, TME, tratamientos frente a la espasticidad en uso concomitante con fampridina, duración del tratamiento con fampridina, T25FW y reacciones adversas medicamentosas (RAM). Tras la recogida de datos, en la CAFPE, se procedió a evaluar las siguientes variables:

- Efectividad: se evaluó mediante el T25FW inicial y transcurridos 14 días tras el inicio del tratamiento.
- Seguridad: estudio de las RAM experimentadas por los pacientes y registradas en la historia farmacoterapéutica.
- Grado de satisfacción: para ello se utilizó el cuestionario validado Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) (versión 1.4) sobre la satisfacción con el medicamento cuyas preguntas se describen en la tabla 1. Consta de 14 preguntas valoradas mediante escala tipo Likert de 7 puntos (de 1-sumamente insatisfecho a 7-sumamente satisfecho) y clasificadas en 4 categorías: efectividad del tratamiento (preguntas 1 a 3), RAM (preguntas 4 a 8), conveniencia (preguntas 9 a 11) y satisfacción global (preguntas 12 a 14). El cuestionario únicamente se realizó a aquellos pacientes que acudieron a la CAFPE a recoger la continuación del tratamiento tras la primera dispensación. Dicha encuesta se realizó una vez que los pacientes habían iniciado tratamiento con fampridina y acudían a recoger su TME. La CAFPE cuenta con un programa de Atención Farmacéutica a Pacientes con EM con el cual se dispensa a los pacientes medicación para 3 meses. Por tanto, la encuesta se realizó, una vez transcurridos entre 2 y 5 meses tras el inicio con fampridina, haciéndolo coincidir con la dispensación del TME del mes de marzo.

La reducción de la variable de efectividad (T25FW) y una elevada puntuación en el TSQM se consideraron clínicamente relevantes.

RESULTADOS

Durante el período de estudio iniciaron tratamiento con fampridina 24 pacientes, que supone un 28,4% del total de pacientes que reciben medicación dispensada desde el Servicio de Farmacia para el tratamiento de la EM.

Las características iniciales de los pacientes se recogen en la tabla 2 (diferencia por sexo de los pacientes puesto que como se describió en la introducción, la mayor parte de la población afectada fueron mujeres). La duración media del tratamiento con fampridina fue de $88,67 \pm 57,32$ días [IC95% (64,47-112,87)] hasta cierre del estudio.

En cuanto a la efectividad, el valor medio inicial del T25FW, medido en los 24 pacientes que iniciaron tratamiento, fue de $23,55 \pm 12,26$ segundos [IC95% (18,38-28,72)] y a los 14 días de inicio de tratamiento el valor medio, medido en 22 pacientes por no estar registrado el dato en la historia clínica de dos de ellos, fue de $17,82 \pm 8,50$ segundos [IC95% (14,05-21,59)]. El tratamiento fue suspendido a los 14 días de inicio en 2 mujeres con EMRR y escala EDSS de 4 y 6 respectivamente por falta de mejoría en la marcha (T25FW inicial 23,02 segundos con apoyo y 14 segundos; y T25FW tras 14 días 28,05 segundos sin apoyo y 13 segundos respectivamente).

Respecto a la seguridad, de los 24 pacientes que iniciaron fampridina, en 10 pacientes no se detectó ninguna RAM y en 5 pacientes las RAM experimentadas supusieron la suspensión del tratamiento. En la tabla 3 se recogen todas las RAM descritas durante el tratamiento con fampridina y las que supusieron la suspensión del mismo. El tiempo medio hasta suspensión por RAM fue de $60,6 \pm 53,8$ días [IC95% (-6,2-127,4)].

A cierre de estudio continuaban tratamiento con fampridina 17 pacientes.

La encuesta TSQM versión 1.4 fue realizada a 18 pacientes y los resultados en cada uno de las 4 categorías en las que se encuentra dividida se recogen en la tabla 4.

DISCUSIÓN

La EM es una enfermedad crónica que a largo plazo ocasiona un grado de discapacidad y dependencia importante y limitante para el paciente y su entorno familiar y social. Los TME han demostrado ser eficaces para disminuir el número y la intensidad de los brotes de la enfermedad, pero no consiguen curar la enfermedad, únicamente detener la aparición de brotes. Pese a ello, el avance de la enfermedad va siendo notable, y el empeoramiento de síntomas motores son cada vez más notables para los pacientes². Hasta el momento, las medidas adoptadas para los problemas de espasticidad desarrollados en el curso de la enfermedad han sido principalmente medidas físicas con la combinación de diferentes tratamientos antispásticos, descritos anteriormente en la introducción, que no han conseguido mejorar los trastornos de la marcha asociados a la espasticidad. Esto ha ocasionado que los pacientes tengan enormes expectativas en la aparición de nuevos tratamientos como fampridina que, además de ser un fármaco oral, actúa disminuyendo ese avance de la enfermedad tan notable en cuanto a la discapacidad motora experimentada por el paciente, de forma eficiente y cumpliendo las expectativas de los pacientes en él⁵.

Tabla 1
Cuestionario sobre la satisfacción con el medicamento (TSQM) (versión 1.4)

1. Indique el grado de satisfacción o insatisfacción con la capacidad del medicamento para prevenir o tratar su condición.
2. Indique el grado de satisfacción o insatisfacción con la manera en que el medicamento alivia sus síntomas.
3. Indique el grado de satisfacción o insatisfacción con el tiempo que demora el medicamento en empezar a hacer efecto.
4. ¿Tiene algún efecto secundario a consecuencia de este medicamento?
5. Indique el grado de molestia de los efectos secundarios del medicamento que toma para el tratamiento de su afección.
6. ¿Hasta qué punto interfieren los efectos secundarios con su salud física y con su capacidad de funcionamiento (es decir, fuerza, nivel de energía, etc.)?
7. ¿Hasta qué punto interfieren los efectos secundarios con su capacidad mental (es decir, la capacidad de pensar con claridad, mantenerse despierto, etc.)?
8. ¿Hasta qué punto influyeron los efectos secundarios en su satisfacción general con el medicamento?
9. ¿Hasta qué punto fue fácil o difícil usar/tomar el medicamento en su forma actual?
10. ¿Hasta qué punto es fácil o difícil planear cada vez que debe usar/tomar el medicamento?
11. ¿Hasta qué punto es o no es práctico tomar el medicamento tal como se indica?
12. En términos generales, ¿qué confianza tiene de que tomar este medicamento es bueno para usted?
13. ¿Hasta qué punto está convencido(a) de que las ventajas del medicamento superan las desventajas?
14. Teniendo en cuenta todos los aspectos, ¿cuál es su grado de satisfacción o insatisfacción con este medicamento?

Tabla 2
Características iniciales de la población a estudio

	Total pacientes	Mujeres	Hombres
Nº pacientes	24	18	6
Edad media (años)	48,8±8,3	49,5±8,9	46,8±6,6
Sexo		18	6
Valor inicial de Escala funcional de discapacidad (EDSS)	5,28±1,37 (3 pacientes desconocido)	5,5±1,5 (3 pacientes desconocido)	4,8±0,8
Tipo de EM diagnosticada:			
- EMRR	15	13	2
- EMSP	6	4	2
- EMPP	1		1
- EM entre RR y SP	1		1
- EM con secuelas	1	1	
TME en el momento de inicio con fampridina:			
- Interferon β1a	10	8	2
- Interferon β1b	3	2	1
- Fingolimod	4	3	1
- Acetato de glatirámico	4	4	
- Azatioprina	1		1
- Sin tratamiento	2	1	1
Tratamientos concomitantes para la espasticidad:			
- Baclofeno	4	4	
- Tizanidina	2	2	
- Benzodiacepinas:	10	9	1
- Clonazepam	3	3	
- Diazepam	1	1	
- Loracepam	2	2	
- Escitalopram	2	2	
- Zolpidem	1		1
- Lormetazepam	1	1	
- Toxina botulínica	0		
- Tetrahidrocannabinol - cannabidiol	2	2	
- Sin tratamiento	12	8	4

En la literatura se han encontrado 2 estudios realizados por Goodman *et al.*, el MS-F203 y MS-F204 que se utilizaron para la aprobación de fampridina. Son 2 ensayos fase III, randomizados, doble ciego y controlados con placebo que evalúan eficacia y seguridad de fampridina. La variable principal de eficacia en ambos estudios fue establecer el número de pacientes respondedores para fampridina y placebo y la mejoría experimentada por los pacientes respondedores en el test de la marcha T25FW. En el estudio MS-F203, de los 301 pacientes incluidos inicialmente, se obtuvieron datos completos de 296 que se aleatorizaron, 224 para el grupo de fampridina y 72 para placebo. Se obtuvo respuesta en el 34,8% del grupo de fampridina frente al 8,3% del grupo placebo. El aumento de velocidad en el test T25FW fue de 26,3% para fampridina *versus* 5,3% para placebo ($p<0,001$). En el estudio MS-F204 se analizaron los datos completos de 239 pacientes. De ellos, 118 fueron aleatorizados para el grupo placebo y 119 para fampridina. El 42,9% de los pacientes que tomaron fampridina fueron respondedores frente al 9,3% para el grupo placebo ($p<0,001$) y en cuanto al T25FW se obtuvo mejoría en el 25,3% para el grupo de fampridina frente a 7,8% en el grupo placebo^{12,14,15}.

Por otro lado, Cameron *et al.*, realizaron un estudio de cohortes con un número de pacientes más similar a nuestro estudio, 39 pacientes. En este estudio, la variable principal de efectividad también fue el T25FW. De los 39 pacientes que iniciaron tratamiento con fampridina, 15 suspendieron tratamiento tras 3 ó 4 semanas después de iniciarlo, en 8 de ellos porque no experimentaron ninguna mejoría. En los 24 restantes se vio una clara mejoría al disminuir el T25FW en 2,7 segundos ($p=0,004$)¹⁶.

Tanto los estudios para la aprobación de este medicamento, como el estudio de cohortes realizado con un número de pacientes más próximo a lo que podemos encontrar en la práctica clínica habitual muestran una clara mejoría en la marcha para los pacientes que han uti-

lizado fampridina. Estos resultados pueden ser comparados con los obtenidos en nuestro estudio donde también se ha observado una clara mejoría con fampridina al disminuir en casi 6 segundos de media el tiempo en realizar el principal test de evaluación, T25FW.

En cuanto a la seguridad, en el ensayo MS-F203, 16 pacientes (7%) en el grupo de fampridina experimentaron una o más RAM, destacando la aparición de trastornos del tracto urinario y brotes de EM. Otras RAM experimentadas fueron mareos, insomnio, fatiga, náuseas, dolor de cabeza o trastornos del equilibrio entre otras. 11 pacientes (5%) en el grupo de fampridina abandonaron el tratamiento ante de finalizar el estudio. Por su parte, en el ensayo MS-F204, 4 pacientes de cada grupo abandonaron el tratamiento antes de finalizar el estudio por RAM y la incidencia de aparición de RAM graves fue de 5 (4,2%) pacientes para fampridina y 3 (2,5%) en el grupo placebo, siendo de nuevo las más destacados los trastornos en el tracto urinario seguido de convulsiones, reflujo gastroesofágico y molestias en el pecho.

Las RAM en nuestro trabajo han supuesto la suspensión del tratamiento en 20,8% de la población y se adecuan al patrón descrito en la ficha técnica, sin experimentar ninguna RAM en el 41,6% de los pacientes, y no siendo una limitación para el paciente, ya que en la encuesta obtienen una valoración muy baja. La satisfacción global con el medicamento es elevada (11,6 vs. 17) por lo que el tratamiento está cumpliendo las expectativas de los pacientes. Indicar ante este último aspecto la existencia de un posible sesgo, ya que la encuesta no se pudo realizar a todos los pacientes que fueron tratados con fampridina.

Por tanto, los resultados obtenidos en nuestro estudio muestran a la fampridina como un tratamiento efectivo, seguro y del cual los pacientes se encuentran satisfechos. Sin embargo, el tamaño muestral del estudio es reducido, hecho que limita el poder sacar conclusiones definitivas.

Tabla 3
Reacciones adversas descritas durante el tratamiento

	Total de pacientes con RAM	Total pacientes que suspendieron tratamiento por RAM
Ansiedad e insomnio	3	1 (1 mujer)
Dolor gastrointestinal	1	1 (1 mujer)
Estreñimiento	4	
Cefalea e insomnio	3	
Mareo	2	
Ansiedad	2	
Hipertransaminemia	2	2 (1 varón y 1 mujer; valores de GPT 128U/L y 142U/L y GOT 76U/L y 71 U/L respectivamente)
Astenia y dolor generalizado	2	1 (1 mujer)
	14 pacientes	5 pacientes
Total pacientes sin RAM = 10		

Tabla 4
Resultados cuestionario TSQM versión 1.4

	Preguntas	Puntuación media	Puntuación máxima posible
Efectividad	1 a 3	14,5±4	21
Reacciones adversas medicamentosas*	4 a 8	4,7±7,5	21
Conveniencia	9 a 11	15,9±2,4	21
Satisfacción global	12 a 14	11,6±3,3	17

*contestadas por 6 pacientes.

Ante la expectativa que los pacientes tienen con la llegada de nuevos tratamientos es importante la evaluación de su satisfacción una vez que utilizan estos fármacos. La satisfacción con el tratamiento se define como una evaluación por parte del paciente acerca del proceso de administración del tratamiento y sus resultados relacionados. Se trata de una medida centrada en el paciente que está adquiriendo cada vez más importancia en la práctica clínica ya que, entre otros, podría incidir en el cumplimiento de los regímenes terapéuticos y, por lo tanto, en su efectividad¹⁷.

La mejor forma de medir esa satisfacción por parte del paciente es la utilización de encuestas. Las encuestas de satisfacción realizadas por los profesionales sanitarios a los pacientes en relación a la toma de diferentes medicamentos, permite conocer que es lo que más preocupa al paciente respecto a su tratamiento para poder idear estrategias que permitan mejorar el tratamiento activo actual y considerar dichos aspectos para aplicarlos en el futuro¹⁶.

Nuestro estudio ha permitido conocer, mediante la realización del cuestionario TSQM, la satisfacción que el paciente diagnosticado de EM que inicia tratamiento con fampridina tiene respecto de ese medicamento, una vez que ha superado los 14 días iniciales de tratamiento recomendados para continuar con el mismo.

CONCLUSIONES

En nuestro caso, en base a los resultados de efectividad, logrando reducción de T25FW, y satisfacción global de la encuesta se puede concluir que el medicamento utilizado cumple las expectativas de los pacientes, si bien para la obtención de conclusiones definitivas se requieren series mayores que se presentan como *World Real Patients*.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Oreja-Guevara C, Montalban X, De Andrés C, Casanova-Estruch B, Muñoz-García D, García I, et al. Documento de consenso sobre la espasticidad en pacientes con esclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 2013;54(8):359-373.
- Tratamiento a largo plazo en la esclerosis múltiple. [monografía en internet]. Madrid: Acción Médica 2008. [citado 12 diciembre 2014]. Disponible en: <http://www.monografias-esclerosismultiple.com/visualizador.html?id=004>.
- Files DK, Jausurawong T, Katrajian R, Danoff R. Multiple Sclerosis. *Prim Care Clin*. 2015;42(2):159-75.
- Qué es la Esclerosis Múltiple. *Esclerosis Múltiple España* [Internet]. Madrid 2015 [24 junio 2015]. Disponible en: http://www.esclerosismultiple.com/esclerosis_multiple/EM_que.php.
- Multiple Sclerosis: A Review and Treatment Option Updates. [internet] Alabama Pharmacy Association 2014 [citado 30 agosto 2015]. Disponible en: http://cymcdn.com/sites/www.aparx.org/resource/resmgr/CEs/CE_Test_MS_Review_and_Treatm.pdf.
- Guía Oficial para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple. [Monografía en internet]. Barcelona: Grupo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Española de Neurología; 2007 [citado 12 diciembre 2014]. Disponible en: <http://docplayer.es/6177509-Prous-science-s-a-2007-provenza-388-08025-barcelona-espana.html>.
- Tratamiento Sintomático en Esclerosis Múltiple. [Monografía en internet]. Madrid: Acción Médica 2009 [citado 12 diciembre 2014]. Disponible en: <http://www.monografias-esclerosismultiple.com/visualizador.html?id=007>.
- Pozzilli C. Overview of MS Spasticity. *European Neurology*; (suppl 1):1-3.
- Vivancos-Matellano F, Pascual-Pascual SI, Nardi-Villardaga J, Miquel-Rodríguez F, de Miguel-León I, Martínez-Garre MC, et al. Guía del tratamiento integral de la espasticidad. *Rev Neurol*. 2007;45(6):365-375.
- Ficha técnica Sativex®. [consultado 5 de agosto 2016]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/72544/FichaTecnica_72544.html.
- Ramió-Torrentá L, Álvarez-Cermeño JC, Arroyo R, Casanova-Estruch B, Fernández O, García-Merino JA, et al. Guía de tratamiento del deterioro de la marcha con fampridina de liberación prolongada (Fampyra®) en pacientes con esclerosis múltiple. *Neurología* [internet]. 2015 [citado 13 diciembre 2015]; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485315002698>.
- Ficha técnica Fampyra®. [consultado 3 diciembre 2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPARProduct_Information/human/002097/WC500109956.pdf.
- Rabadi MH, Kreyborg K, Vicent AS. Sustained-Release Fampridine (4-Aminopyridine) in Multiple Sclerosis: Efficacy and Impact on Motor Function. *Drugs R D*. (2013);13(3):175-181.
- Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro RT, Schwid SR, Cohen R, et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9665):732-738.
- Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, Krupp LB, Schapiro RT, Cohen R, et al. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *ANN Neurol*. 2010;68(4):494-502.
- Cameron MH, Fitzpatrick M, Overs S, Murchison C, Manning J, Whitham R. Dalfampridine improves walking speed, walking endurance, and community participation in veterans with multiple sclerosis: a longitudinal cohort study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014;20(6):733-738.
- Villar López J, Lizán Tudela L, Soto Álvarez J, Peiró Moreno S. La satisfacción con el tratamiento. *Atención Primaria*. 2009;41(11):637-645.

Originales

Evaluación económica para la implementación de una Unidad de Mezclas de Nutrición Parenteral Extemporánea Centralizada

Rev. OFIL 2017, 27;1:67-78

Fecha de recepción: 22/03/2016 - Fecha de aceptación: 25/07/2016

NUÑEZ GE¹, ORTEGA AC²

1 Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Coordinadora Sección Farmacia. Hospital de Niños de la Santísima Trinidad. Córdoba (Argentina)

2 Farmacéutica. Magíster en Gerencia y Administración en Servicios de Salud. División Farmacia. Hospital Materno Neonatal "Ministro Dr. Ramón Carrillo". Córdoba (Argentina)

RESUMEN

Objetivo: Evaluar si la implementación de una Unidad de Mezclas de Nutrición Parenteral Extemporánea Centralizada (UMNPEC), destinada a la preparación de Mezclas de Nutrición Parenteral Extemporánea (MNPE) de tres Hospitales Públicos, dependientes del Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba, Argentina, genera reducciones de costos de tal magnitud que justifiquen la concreción del proyecto.

Metodología: Evaluación económica de proyectos de reemplazo. Se elaboró un flujo de fondos incremental a 10 años que resume i) los ahorros anuales en costos (AAC) que se obtendrían a partir de la elaboración de las MNPE, en relación a la alternativa de comprarlas, y ii) las inversiones requeridas (por el montaje de la UMNPEC) para obtener dichos AAC. Para calcular la rentabilidad del proyecto se utilizó Valor Ac-

Palabras clave: Nutrición Parenteral Total, Unidad de Mezclas de Nutrición Parenteral, evaluación económica de proyectos de inversión, Valor Actual Neto, Tasa Interna de Retorno.

tual Neto (VAN) y Tasa Interna de Retorno (TIR), a Tasa de Descuento (TD) del 12%. Regla de aceptación/rechazo, si $VAN \geq 0$ el proyecto es rentable, el inversor (los hospitales, en este caso) aumentarán su riqueza al ejecutarlo. Si $VAN < 0$ se tendrían pérdidas en caso de implementarlo, y la realización no sería conveniente. Si $TIR \geq$ al costo de oportunidad de los recursos o TD, la inversión es deseable.

Resultados: Demanda 11.244 Unidades Anuales de MNPE. Montaje de UMNPEC, requiere inversión inicial \$3.527.423,82 que permitirá AAC de \$27.344.811,06. VAN positivo \$150.235.393,86. TIR 775%, muy por encima de la TD (12%). **Conclusión:** Bajo los supuestos adoptados respecto de los valores de demanda de MNPE de los tres hospitales, costos e inversiones, el proyecto resulta muy rentable y es conveniente su ejecución.

Economic Evaluation of the Implementation of a Centralized Intravenous Mixture Unit designed for the preparation of Total Parenteral Nutrition

SUMMARY

Objective: To assess whether the implementation of a Centralized Intravenous Mixture Unit (CIVMU) designed for the preparation of Total Parenteral Nutrition (TPN) of three Hospitals, dependents of the Health Minister of Cordoba, Argentina, will generate the cost reductions necessary to justify the implementation of the project.

Methodology: We apply capital budgeting techniques to assess this investment. For each operating year of the project

(years 1 through 10) we forecast the annual incremental cash flow that summarizes i) annual cost savings (ACS) to be gained from the development of CIVMU, relative to the alternative of buying TPN, and ii) the required investments (mounting the CIVMU) for those ACS. Net Present Value (NPV) and Internal Rate of Return (IRR) was used to determine whether the project should be accepted or rejected at a discount rate (DR) of 12%.

Rule acceptance/rejection, $NPV \geq 0$ the

project is profitable, the investor (hospitals, in this case) will increase its wealth. If $NPV < 0$, the investment would subtract value, and the realization would not be appropriate. $IRR \geq$ the cost of capital or DR, investment is desirable.

Results: 11,244 TPN Annual Demand Units. CIVMU assembly requires initial investment \$3,527,423.82 that will allow ACS of \$27,344,811.06. NPV positive \$150,235,393.86. IRR 775%, greater than the DR (12%).

Conclusion: Under the assumptions made regarding the values of TPN demand of the three hospitals, costs and investments, the project is very profitable and convenient execution.

Key Words: Intravenous Mixture Unit, economic evaluation of investment projects, Total Parenteral Nutrition, Net Present Value, Internal Rate of Return.

Correspondencia:

Graciela Nuñez

Hospital de Niños de la Santísima Trinidad

Bajada Pucará esquina Ferrovianos

5000 Córdoba (Argentina)

Correo electrónico: gracenunez@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Las mezclas de nutrición parenteral son preparaciones magistrales, de importancia vital en cualquier hospital con atención neonatal/pediátrica. Existen dos métodos para programar las mismas. La más simple es la utilización de soluciones estándar. Sin embargo, éstas no siempre se adecuan a todos los recién nacidos porque sus necesidades nutricionales son diferentes en cada caso. Los pacientes que necesitan altas dosis de electrolitos o restricción de líquidos se benefician de las prescripciones individualizadas¹. Por este motivo las Mezclas de Nutrición Parenteral Extemporánea (MNPE) son categorizadas como formulaciones magistrales.

La Disposición 2592/2003 de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) define como MNPE a las mezclas de administración endovenosa contenidas en un envase único compuestas por hidratos de carbono y aminoácidos, pudiendo asimismo contener grasas, vitaminas, electrolitos, oligoelementos o fármacos, destinadas a un paciente individualizado. Son elaboradas en establecimientos habilitados, cumpliendo con el régimen de Buenas Prácticas de Preparación y Control y que deberán funcionar bajo la Dirección Técnica de un Profesional Farmacéutico².

En un estudio de costos realizado en el Servicio de Neonatología del Hospital Materno Provincial en el año 2014 se analizó mediante diagrama de Pareto o ABC³ que las ampollas de agua destilada estéril y las MNPE consumían el 80% del gasto destinado a medicamentos y representaban los ítems a los que hay que apuntar en las técnicas para reducción del presupuesto⁴.

Otro análisis, en el mismo hospital en el año 2013, demostró que el proyecto de preparación de la MNPE en el hospital mediante la creación de una UMNPE era rentable a partir de las 214 unidades mensuales⁵, de acuerdo a los datos de cotización de los proveedores del año 2012 en cuanto a: inversión inicial, costos y precios de adquisición de las MNPE.

El propósito de evaluar un proyecto de inversión es establecer si el resultado de su ejecución traerá aparejados beneficios para el ente que lo ejecuta o, por el contrario, si el mismo solo representa un derroche de recursos. Para decidir si un proyecto es conveniente se deben identificar, cuantificar y valorar todos los costos e ingresos que resulten de su ejecución, para determinar indicadores de rentabilidad pertinentes y así tomar una decisión correcta⁶.

En la ciudad de Córdoba, Argentina tres hospitales dependientes del Ministerio de Salud de la provincia: Hospital de Niños de la Santísima Trinidad (HNST), Hospital Materno Neonatal Ministro Dr. Ramón Carrillo (HMN) y Hospital Materno Provincial Dr. Raul F. Lucini (HMP), adquieren las MNPE a un laboratorio privado (LP), debido a la falta de una UMNPE necesaria para elaborar las mismas (servicio tercerizado). Cabe destacar que todos son hospitales polivalentes, escuela y de nivel de complejidad III (alto riesgo)^{7,8}.

La creación de una UMNPEC para los tres hospitales, permitiría elaborar las MNPE, reduciendo así los costos de adquisición al LP.

Objetivo

Evaluar si la implementación de una UMNPEC, destinada a la preparación de MNPE del HNST, HMN y HMP, genera reducciones de costos de tal magnitud que justifiquen la concreción del proyecto.

MATERIALES Y MÉTODOS

La metodología a emplear difiere en cada uno de los puntos planteados para la elaboración de las MNPE.

Se realizó una revisión de la normativa que regula la preparación de las MNPE en la República Argentina. En particular, la disposición 2592/2003 del ANMAT², el Consenso Latinoamericano sobre Preparación de Mezclas de Nutrición Parenteral⁹ y The United States Pharmacopeia (USP) National Formulary (NF) General Chapter <797> Pharmaceutical Compounding - Sterile Preparations¹⁰. Tal revisión resultó indispensable en tanto y en cuanto las regulaciones contenidas en tal normativa afectan las inversiones requeridas como los costos de operación.

Luego, se efectuó un análisis retrospectivo y cuantitativo de los consumos de MNPE en los distintos hospitales. La fuente de datos utilizada fueron las planillas de consumo mensuales de MNPE, obtenida de los registros de Farmacia de cada hospital, correspondientes al período comprendido entre los meses de enero y junio del 2015. Para estimar el consumo histórico promedio anual se calculó el consumo mensual promedio de MNPE en el período analizado, y se multiplicaron los valores así obtenidos por 12 para obtener un promedio anual.

Cabe mencionar que debido a que los tres hospitales funcionan con un porcentaje de ocupación cercano al 100%, se considera que dichos consumos promedio anuales son representativos de la demanda futura de MNPE.

Se procedió a evaluar los costos de abastecimiento de MNPE según la demanda estimada. Los precios de cada MNPE fueron determinados según la cotización del laboratorio privado que actualmente provee a los hospitales, y corresponden a agosto de 2015. Se estimó un precio promedio de acuerdo a los precios de los diferentes tipos de MNPE.

Se identificaron y cuantificaron las inversiones requeridas para la puesta en marcha de la UMNPEC, así como los costos de operación relevantes.

Las inversiones consideradas se clasificaron en: a) construcción y/o adecuación del local destinado a la UMNPEC, b) vestimenta destinadas al personal y técnico, c) inversión en equipamiento. En todos los casos se indica a) la vida útil promedio de cada elemento de la inversión, b) la fuente de la cotización utilizada para su valorización y c) la fecha de la cotización. En caso de cotizaciones en moneda extranjera, se calculó su equivalente en pesos utilizando el tipo de cambio oficial vigente en agosto de 2015 (1 Dólar = \$10,00 argentinos).

Costos

El costo es el gasto económico que representa la fabricación de un producto o la prestación de un servicio. Al determinar el costo de producción, se puede establecer el precio de venta al público del bien en cuestión (el precio al público es la suma del costo más el beneficio)¹¹.

El costo de un producto está formado por el precio de la materia prima, el precio de la mano de obra directa empleada en su producción, el precio de la mano de obra indirecta empleada para el funcionamiento de la empresa y el costo de amortización de la maquinaria y de los edificios. Los mismos se dividen en costos fijos, semifijos y variables¹¹.

Los costos fijos son independientes de la cantidad de MNPE elaboradas y de la cantidad de días en los cuales se utiliza el equipamiento para la preparación de las mezclas. Los costos semi-fijos en cambio, no dependen de la cantidad de mezclas elaboradas, pero sí de la cantidad

de días en los cuales el equipamiento es utilizado¹¹. A modo de ejemplo, si un día no se utiliza la UMNPEC no se debe incurrir en el gasto representado por la ropa descartable empleada en la preparación; pero una vez que la UMNPEC entra en funcionamiento, tal costo es el mismo independientemente de si se elabora una MNPE o cuarenta⁵.

Para disminuir los costos semifijos, se consideró que la UMNPEC trabajaría 3 días a la semana (lunes, miércoles y viernes), los días viernes se prepararían las MNPE para el fin de semana. Se estimó que la dosificadora de nutrientes elabora 10 MNPE por hora de acuerdo a lo informado por el fabricante, de lo cual se deduce que para elaborar 75 unidades (demanda promedio diaria para los 3 hospitales) se necesitarían aproximadamente 8 horas.

Por último, los costos variables son aquellos que son proporcionales a la cantidad de MNPE elaboradas¹¹.

Los precios de cada nutriente en la preparación (aminoácidos, carbohidratos, oligoelementos) se obtuvieron de la cotización del Laboratorio Rivero, de la ciudad de Córdoba. Con respecto a los lípidos y vitaminas el precio se obtuvo del Manual alfa beta *online*¹². En ambos casos corresponden a junio de 2015.

Cálculo de la rentabilidad

Para determinar la rentabilidad del proyecto se elaboró un flujo de fondos incremental a 10 años donde se resume la información elaborada en los incisos anteriores. Corresponde a un proyecto de reemplazo, donde se calculó el beneficio en términos de ahorros en costos de cambiar una determinada alternativa (compra de MNPE ya elaboradas por LP) por otra (UMNPEC para poder elaborar las mismas), y el costo de la inversión necesaria. Esta metodología implícitamente asume que la calidad de las dos alternativas analizadas (compra a proveedores vs. producción propia) es la misma.

Para el cálculo de la rentabilidad se utilizó el Valor Actual Neto (VAN)^{13,14}.

El VAN es un procedimiento que permite calcular el valor presente de un determinado número de flujos de caja futuros originados por una inversión. La metodología consiste en descontar al momento actual (es decir, actualizar mediante una tasa de descuento) todos los flujos de caja futuros del proyecto. A este valor se le resta la inversión inicial, de tal modo que el valor obtenido es el valor actual neto del proyecto. Formalmente:

$$VAN = \sum_{t=1}^n \frac{FF_t}{(1+k)^t} - I_0$$

Dónde: - FF_t es el flujo de fondos en el momento t .

- k es la tasa de actualización, interés o descuento.

- n es el número de períodos para el cual se evalúa el proyecto.

- I_0 es la inversión inicial.

La regla de aceptación/rechazo consiste en que si $VAN \geq 0$ el proyecto es rentable, ya que el inversor (los hospitales, en este caso) aumentarán su riqueza al ejecutarlo. Por el contrario si $VAN < 0$ se tendrían pérdidas en caso de implementarlo, y por lo tanto la realización del proyecto no sería conveniente^{13,14}.

Para este caso se utilizó un horizonte de evaluación (10 años) a una TD del 12%.

La tasa interna de retorno o tasa interna de rentabilidad (TIR) de una inversión, está definida como la tasa de interés con la cual el $VAN = 0$. Es un indicador de la rentabilidad promedio anual de un proyecto^{13,14}.

El criterio de aceptación/rechazo es que cuando $TIR \geq$ costo de oportunidad de los recursos o TD, la inversión es deseable.

$TIR \geq i$

Donde: - i es la tasa de descuento y representa el costo de oportunidad de los recursos^{13,14}.

RESULTADOS

Diseño de la UMNPEC

Para la valoración de la construcción del local donde funcionará la UMNPEC, así como para determinar la inversión necesaria en equipos, vestimenta, y los gastos operativos estimados, se debe partir de una propuesta de diseño. En tal diseño se tuvo en cuenta lo establecido en la disposición 2592/2003 de ANMAT², el Consenso Latinoamericano sobre Preparación de Mezclas de NP9 y USP NF General Chapter <797> Pharmaceutical Compounding - Sterile Preparations¹⁰. Ver Anexo 1.

Demanda anual de MNPE

La demanda anual de MNPE de los tres hospitales se muestra en la tabla 1.

Costo anual de adquisición de MNPE

El costo anual de adquisición de MNPE al Laboratorio Privado se muestra en la tabla 2.

Inversión inicial

En la tabla 3 se indican las inversiones necesarias para la concreción del proyecto.

Debido a que algunos bienes de la inversión inicial poseen una vida útil económica menor a 10 años, el proyecto debe contemplar las reinversiones necesarias en tales bienes durante su vida útil. Esto es evidente, por ejemplo, en el caso de la vestimenta de los operadores de la UMNPEC, la cual debe reponerse anualmente, y la computadora y la dosificadora de nutrientes que deben reponerse cada 5 años. El calendario completo de inversiones a lo largo de toda la vida útil del proyecto considerando la vida útil económica de cada bien se expone en la tabla 3.

El cálculo de costos fijos, semifijos y variables se muestran en el Anexo 2.

Rentabilidad del proyecto

La tabla 4 muestra la rentabilidad del proyecto.

El flujo de fondos diferencial expresa el monto de las inversiones necesarias para la concreción del proyecto, y los ahorros en costos en relación a la situación sin proyecto que se estima obtener por realizar tales inversiones. En este caso, se requiere una inversión inicial de \$3.526.993,82 para el montaje de la UMNPEC, lo cual permitirá obtener ahorros en costos (al prescindir de las compras al actual laboratorio proveedor) del orden de los \$27.344.811,06 desde el año 1 al 4 y desde el año 6 al 10. En el año 5 el flujo de fondos es menor \$26.037.611,06 (lo cual equivale a una reinversión) debido a la necesidad de reponer el dosificador automático de nutrientes, y la computadora cuya vida útil es de sólo de 5 años.

Tabla 5. VAN del proyecto con tasa de descuento del 12% (en millones de pesos)

Puede observarse que el proyecto arroja un VAN positivo, de esto se desprende que la realización del mismo (en los términos planteados) resulta conveniente. El proyecto es rentable y conviene su ejecución.

La tabla 6 muestra la TIR del proyecto.

La TIR arroja un valor muy por encima de la tasa de descuento del 12%, lo que significa que el proyecto es muy rentable.

Tabla 1
Demanda anual de MNPE de los tres hospitales

Año 2015	HNST	HMN	HMP
Demanda de MNPE (unidades mensuales)	247	360	330
Demanda de MNPE (unidades anuales)	2961	4.320	3.960
Total general anual (unidades)	11.244		

Fuente: elaboración propia.

Tabla 2
Costo anual de adquisición de MNPE para los 3 hospitales

Unidades de MNPE para los 3 hospitales (mensual)	Unidades de MNPE para los 3 hospitales (anual)	Precio unitario promedio (agosto 2015)	Precio total
937	11.244	\$ 3.159,08	\$ 35.520.729,25

Fuente: elaboración propia.

Tabla 3
Inversión Inicial

Ítem	Valor	Fecha cotización	Vida útil económica
Construcción de la UMNPEC x 60m ²	\$ 740.463,82	agosto 2015	40 años
Sistema de renovación de aire	\$ 1.000.000,00	agosto 2015	20 años
Mameluco, botas y capucha tipo verdugo de tela poliamida, lavable y autoclavable*	\$ 860,00	agosto 2015	1 año
Dosificador automático con <i>backup</i>	\$ 1.300.000,00	agosto 2015	5 años
CFLH clase 100 - 2 cuerpos**	\$ 94.800,00	agosto 2015	10 años
Heladera	\$ 6.000,00	agosto 2015	10 años
Computadora	\$ 7.200,00	agosto 2015	5 años
pH metro	\$ 17.200,00	agosto 2015	10 años
Balanza	\$ 9.500,00	agosto 2015	10 años
Termo higrómetro	\$ 20.600,00	agosto 2015	10 años
Bomba para dosificación de lípidos	\$ 150.000,00	agosto 2015	10 años
Capacitación de la farmacéutica***	\$ 100.800,00	agosto 2015	
Equipo para filtración con bomba	\$ 80.000,00	agosto 2015	10 años
Total	\$ 3.527.423,82		

Fuente: elaboración propia.

*Se considera ropa para 2 operadores (c/u cuesta \$ 430); **Se utilizan 2 CFLH (c/u cuesta \$ 47.400), ***Se considera la capacitación de una farmacéutica durante 6 meses a la ciudad de La Plata (pasaje ida y vuelta semanal + comida) 5 días a la semana por 6 meses.

Tabla 4
Flujo de fondos incremental (en millones de pesos)

Años	0	1 a 4	5	6 a 9	10
Total egresos con proyecto	-3,527	-8,176	-9,483	-8,176	-8,175
Costo variables	0,000	-6,438	-6,438	-6,438	-6,438
Costos semifijos	0,000	-0,403	-0,403	-0,403	-0,403
Costos fijos	0,000	-1,334	-1,334	-1,334	-1,334
Inversiones*	-3,527	-0,001	-1,308	-0,001	0,000
Total egresos sin proyecto**	0,0	-35,521	-35,521	-35,521	-35,521
Flujo de fondos incremental***	-3,527	27,345	26,038	27,345	27,346

Fuente: elaboración propia.

* Ver tabla 3; **Por la compra de MNPE al laboratorio privado; ***Total de egresos con proyecto menos total de egresos sin proyecto.

Tabla 5
VAN del proyecto con tasa de descuento del 12% (en millones de pesos)

Tasa de descuento	12%
VAN	\$150,235

Fuente: elaboración propia.

Tabla 6
TIR del proyecto comparada a la tasa de descuento del 12%

Tasa de descuento	12%
TIR	775%

Fuente: elaboración propia.

DISCUSIÓN

El presente trabajo de investigación pretendió realizar un aporte en el sentido de fundamentar racionalmente las decisiones de gestión de la farmacia hospitalaria, con el objetivo de conseguir el uso más eficiente de los recursos de los cuales se dispone, y es el puntapié inicial para analizar futuros proyectos de salud. Es necesario recordar que las conclusiones del trabajo respecto de la rentabilidad estimada de la UMNPEC se fundamentan en gran parte en distintos supuestos adoptados a lo largo del proceso de investigación, por lo que éstos deben ser considerados a la hora de evaluar los resultados. Algunas de las limitaciones del trabajo son las siguientes:

Se podría contemplar que el proyecto provea servicios a los demás hospitales públicos provinciales, de la ciudad de Córdoba con necesidad de MNPE, tanto para neonatos, niños y adultos, situación que no fue analizada en el presente trabajo.

En segundo lugar, en la evaluación de la UMNPEC se asumió que los precios relativos (el precio de un bien en términos de otro bien) de los bienes y servicios involucrados en el proyecto se mantienen constantes a lo largo de los 10 años analizados, y que la tasa utilizada para descontar los flujos netos de fondos es una tasa de interés real (la tasa de interés que se cobra por encima de la inflación). Estos supuestos permiten dejar de lado el impacto de la inflación sobre el proyecto, ya que bajo las condiciones mencionadas la misma es neutral respecto del cálculo de la rentabilidad. De esta manera, si el proceso inflacionario impactase en forma diferente en los precios del proyecto, haciendo que unos aumentasen más que otros, los precios relativos no se mantendrían constantes, y no sería posible utilizar el enfoque de inflación neutral.

Esta forma de encarar la evaluación (asumiendo que la inflación es neutral) es la más sencilla. La crítica que se le puede hacer a este trabajo es que en periodos inflacionarios algunos precios pueden aumentar más que otros (por ejemplo, los servicios públicos como la luz y el agua o la adquisición de la MNPE al laboratorio privado) y de esta manera los mismos afectarían el flujo de caja de fondos y con esto la rentabilidad del proyecto. Si esto fuese así, los precios relativos no se mantendrían constantes, y habría que utilizar otro enfoque. Nuevamente en este trabajo se adoptó la solución más simple. Así mismo al obtener un TIR tan grande (775% > 12%), se demuestra que el proyecto es muy rentable y por más que los precios relativos no se mantuviesen constantes, a lo largo de la vida útil de este estudio, la variación de los mismos debería ser muy alta para lograr flujos de caja negativos y afectar desfavorablemente al proyecto.

Por otro lado la UMNPEC podría ser utilizada en el tiempo libre como una Unidad de Mezclas Intravenosas,

en donde se elaborarían las Mezclas Intravenosas (MIV) y esto permitiría obtener algunos beneficios adicionales:

- Disminuir las infecciones intrahospitalarias acarreadas de elaborar las mismas bajo cielo abierto en las unidades de enfermería.

- Generar ahorros en costos al elaborar centralizadamente las MIV de los tres hospitales (neonatales y/o pediátricos) evitando el derroche de recursos ya que generalmente se parte de dosis de adultos, debido a la falta de medicamentos disponibles para pediatría.

- Utilizar para reconstitución de las mismas, soluciones parenterales de gran volumen (agua o fisiológica) que es menos costosa que las ampollas, bajo campana de flujo laminar⁴.

- Elaborar soluciones cardioplégicas, que actualmente son compradas a un LP.

Por último, el proyecto solo consideró los ahorros de costos que involucran el cambio de una alternativa (compra de las MNPE a un LP) a otra (elaboración propia), asumiendo que la calidad del producto es idéntica en ambos casos. Sin embargo, es claro que la elaboración de las MNPE centralizadamente permite un mayor control del proceso de producción, y que en los costos estimados se incluyeron todos los controles y elementos necesarios para trabajar con los más altos estándares de calidad. Si esto se tradujere en una mayor calidad para los productos elaborados en el hospital, tal beneficio no es tenido en cuenta en la presente evaluación, por lo que la rentabilidad se estaría subestimando.

Cabe destacar que para aquellos proyectos en los que se obtiene un VAN = 0, no arrojarían un valor monetario por encima de la rentabilidad exigida, y la decisión de la concreción debería basarse en los beneficios adicionales antes mencionados. De la misma manera habría que realizar un análisis de escenarios, ya que la medición de la rentabilidad solo evalúa el resultado del proyecto, dado por todos los valores inicialmente asumidos para las variables de costos, tasa de descuento, inversiones, días de operación de la UMNPEC y cantidad de MNPE producidas. Valores diferentes ocasionarían cambios en la rentabilidad calculada y podrían desplazar el proyecto hacia VAN > 0 (por ejemplo: disminución de la tasa de descuento y/o de los días en los cuales la UMNPEC entra en operación, aumento de la cantidad de MNPE elaboradas anualmente por abastecimiento a otros hospitales y/o de los precios del LP productor de MNPE por encima de la inflación, etc.)⁵.

CONCLUSIONES

Las mezclas de nutrición parenteral son formulaciones magistrales de importancia vital en cualquier hospital con atención neonatal/pediátrica¹. Actualmente, la adquisición de la MNPE absorbe el 66% del presupuesto del hos-

pital destinado a insumos⁵, lo cual motivó el presente trabajo donde se analizó la posibilidad de montar una UMN-PEC para elaborar las MNPE centralizadamente para los tres hospitales y prescindir de los servicios del LP que actualmente las provee. Cabe mencionar que existen otros hospitales de Argentina que preparan las MNPE dentro del área de la Farmacia Hospitalaria tales como Sor María Ludovica, Garrahan, Notti, etc.¹⁵.

Al analizar la rentabilidad de la creación de una UMNPE en los tres Hospitales, se concluye que, bajo las condiciones esbozadas inicialmente, la rentabilidad del proyecto es positiva, por lo que su realización es rentable y conveniente.

Se requiere una inversión inicial de \$3.526.993,82 para el montaje de la UMNPE, lo cual permitirá obtener ahorros en costos (al prescindir de las compras al actual laboratorio proveedor) del orden de los \$27.344.811,06 desde el año 1 al 4 y desde el año 6 al 10. En el año 5 el flujo de fondos es menor \$26.037.611,06 (lo cual equivale a una reinversión) debido a la necesidad de reponer el dosificador automático de nutrientes, y la computadora cuya vida útil es de sólo de 5 años.

El análisis arroja un VAN >0 de \$150.235.393,86 y una TIR de 775% > a la TD del 12%. Ambos indicadores de rentabilidad demuestran que el proyecto es muy rentable.

Para finalizar siendo la escasez de recursos una constante en cualquier sistema de salud (sea público o privado) este trabajo sirve como muestra de la utilidad de la aplicación de las técnicas de evaluación de proyectos de inversión en la gestión hospitalaria en general, y la de la farmacia hospitalaria en particular, al permitir evaluar la conveniencia de un determinado proyecto previo a su puesta en marcha¹⁶.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Agradecimientos: A los directivos del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad Director Dr. Alejandro Allub y Subdirectora Dra. Patricia Marino por permitirnos la realización del trabajo. Además a la Administradora del Hospital Materno Neonatal María Eugenia Soria, por sus gestiones en la visita a hospitales de referencia en el tema.

BIBLIOGRAFÍA

- Gomis Muñoz P, Gómez López L, Martínez Costa C, Moreno Villares JM, Pedrón Giner C, Pérez-Portabella Maristany C, Pozas del Río MT. Documento de Consenso SENPE/SEGHNP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica. Madrid. Nutrición Hospitalaria. 2007; 22:710-19.
- Disposición 2592/2003. Especialidades Medicinales. Mezcla de Nutrición parenteral extemporánea. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. (mayo 15, 2003).
- Galgano A. Diagrama de Pareto. Los siete instrumentos de la calidad total. Díaz de Santos. Madrid 1995;9:115-127.
- Núñez G, Fungo MSM, Vega EM. Estrategias para la reducción del gasto en medicamentos en los Servicios de Neonatología de dos Hospitales Públicos Provinciales. [póster]. En: 5º Congresso Brasileiro sobre o Uso Racional de medicamentos e a Segurança do Paciente, 23 al 25 de septiembre de 2014. São Paulo. (Brasil). Ministerio da Saúde; 2014. Disponible en: <http://www.ctfh.com.ar/css/images/congreso/poster%20Graciela%20Nunez.pdf>.
- Núñez G, Ortega C, Lago PF. Evaluación económica de la implementación de una unidad de mezclas intravenosas en un hospital público. Revista Bitácora Digital. 2013;1(1). Disponible en: <http://www.revistas.unc.edu.ar/index.php/Bitacora/article/view/4617/4416>.
- Resolución 641/2000. Salud Pública. Establecimientos Asistenciales - Farmacia - Ministerio de Salud. (agosto 22, 2000).
- Establecimientos Asistenciales. Farmacia. Resolución 1023/2012. Salud Pública. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. (Julio 4, 2012).
- González Posse E. Sobre el análisis costo beneficio en inversiones e investigaciones de salud. Cuadernos del CES (Centro de Estudios para la Salud) N°4, 2008. Disponible en: <http://www.smu.org.uy/elsmu/organismos/ces/cuadernos/cuadernos4/index.html>.
- Consenso Latinoamericano de Preparación de Nutrición parenteral. Cancún, Mayo 2008.
- The United States Pharmacopeial Convention, USP-NF General Chapter <797> Pharmaceutical Compounding - Sterile Preparations, 2012. [consultado 10 Dic. 2011]. Disponible en: <http://www.ncpanet.org/pdf/leg/feb13/c797.pdf>.
- Espósito W. "Introducción al estudio de la Contabilidad de Costos". Publicado en Gimenez, Carlos (coordinador): "Costos Para Empresarios", Ediciones Macchi, Buenos Aires. 1995.
- Manual Alfa Beta online. [consultado 1 Nov. 2015]. Disponible en: <http://www.alfabeta.net/mf/>.
- Córdova Villalobos J.A., Ortiz Domínguez M.E., Rodríguez Suárez R., Álvarez del Río F., González Retiz M.L. Guía para la formulación y evaluación económica de proyectos de inversión en salud. Centro Nacional de Excelencia tecnológica en salud. Dirección de Evaluaciones tecnológicas para la salud. México DF. 2011.
- González Posse E. Sobre el análisis costo beneficio en inversiones e investigaciones de salud. Cuadernos del CES (Centro de Estudios para la Salud) N°4, 2008. Disponible en: <http://www.smu.org.uy/elsmu/organismos/ces/cuadernos/cuadernos4/index.html>.
- Bernabei V. García A. Iglesias F. Mato G. Suárez M. Wimmers H. Preparación y fraccionamiento de medicamentos parenterales. Recomendaciones de la AAFH para la farmacia hospitalaria. Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital; 2007.
- Ortega A. Farmacoeconomía. En: Gamundi Planas MC, coordinador. Farmacia Hospitalaria Tomo I. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2002 p. 600-23.

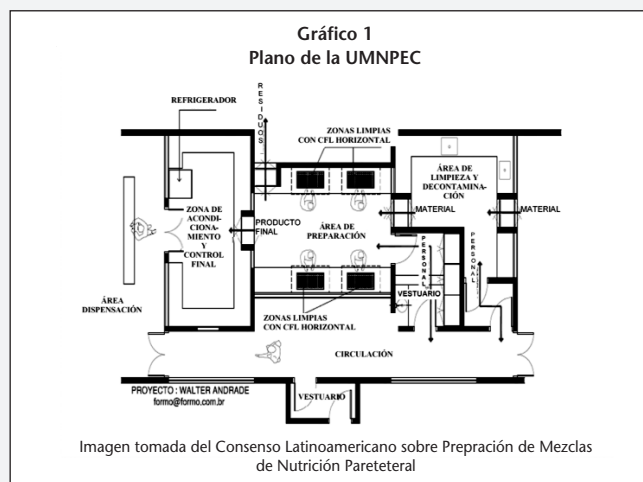
Anexo 1

Características del proyecto

Local:

La UMNPEC de 60 m² contará con los siguientes sectores tal como lo muestra el gráfico 1:

- Área de acceso.
- Sector de limpieza e higienización de los productos farmacéuticos y médicos.
- Área de preparación.
- Vestuarios.
- Áreas de depósito para los productos necesarios en la preparación.
- Áreas de depósito de producto terminado y laboratorio de control de calidad.
- Área de dispensación.



Con respecto al área de preparación deberá corresponder a ambientes de clase ISO 5 antiguamente llamada clase 100 (cabina de flujo laminar horizontal) con un entorno de ISO clase 7 o 10000. Se contempló un sistema de renovación de aire estableciendo una cascada de diferencial de presiones desde las áreas internas a las externas. Las paredes y los pisos serán lisas impermeables y libre de grietas, los zócalos serán sanitarios. El área de preparación será vidriada para permitir la visibilidad de la preparación desde el exterior.

Se instalará un sistema de aire filtrado mediante filtros HEPA (High Efficiency Particulate Air). Para validar su correcto funcionamiento se contempla realizar los siguientes controles:

- Conteo de partículas.
- Integridad y estanqueidad de los filtros.
- Calidad del aire.
- Diferencial de presión entre las salas.

Equipamientos

Se determinaron todos aquellos equipos necesarios para la preparación de las MNPE, calibración y validación de los mismos.

Estos son:

- Dosificador automático de nutrientes.
- Campana de flujo laminar horizontal (CFLH) de dos cuerpos clase 100 (2 unidades).
- Heladera.
- Computadora.
- Termohigrómetro.
- pH-metro.
- Balanza.
- Equipo para filtración de líquidos.
- Bomba para dosificar lípidos.
- Equipo de ropa: mameluco, botas y capucha tipo verdugo de tela sin liberación de partículas autoclavable.

Con respecto a la validación de equipos de la campana de flujo laminar, se prevé la realización de los siguientes test:

- Test de velocidad y uniformidad.
- Integridad y estanqueidad de los filtros y sus instalaciones.
- Calidad del aire.
- Conteo de partículas.
- Test de humo - visualización del flujo del aire.

Los test serán realizados dos veces al año y el cambio de los filtros una vez al año.

Con respecto a la preparación de la MNPE, se deberá contar con los elementos nutrientes necesarios (proteínas, lípidos, etc), así como del material fungible para su realización: bolsas EVA, conectores y guías del dosificador automático, filtros utilizados en la esterilización por filtración, elementos para el lavado de manos, de limpieza de la campana y para la desinfección de los envases de nutrientes para ingresar al área estéril.

Para los controles de calidad de la técnica aséptica de llenado se procederá según lo que establece en el capítulo 797, USP 30 de United States Pharmacopeia técnica de llenado con medio de cultivo "media fill" mediante la realización de la misma 2 veces al año.

Se contemplaron los costos de 24 controles ambientales mensuales tanto para bacterias como para hongos.

Por último, se consideró la contratación de dos técnicos encargados de la preparación y dos farmacéuticos para el control de calidad, y desarrollo del área.

Anexo 2 Cálculo de costos

Costos fijos

Los costos fijos de operación de la UMNPEC son aquellos que no varían con el nivel de producción¹³. Aquí encontramos los siguientes ítems*:

- Salario de los farmacéuticos encargados del área y de los técnicos que realizarán la preparación de las MNPE y colaboración con las tareas: debido a cantidad de bolsas de MNPE requeridas, se consideró la contratación de 2 farmacéuticos con la asistencia de 2 técnicos para el volumen de trabajo.
- Validación semestral de la campana de flujo laminar y cambio anual de prefiltro y filtro HEPA.
- Controles anuales del sistema de renovación de aire y diferenciales de presión.
- Validación de la técnica aséptica de llenado según técnica "media fill" cada 6 meses. El cálculo de los costos de validación se indica en la tabla (A) del Anexo 2.
- Controles ambientales: se utilizan 24 placas mensuales, 2 de agar nutritivo y 2 de agar Sabouraud para la exposición ambiental. Se considera que cada placa utiliza aproximadamente 12 ml de cada medio de cultivo. El cálculo de los costos de los controles ambientales se indica en la tabla (B) del Anexo 2.
- Consumo energético de los equipos que deben funcionar ininterrumpidamente (sistema de renovación de aire[†], heladera y computadora utilizada por el personal técnico en su jornada laboral. Los costos fijos del proyecto se resumen en la tabla I.

Tabla A
Productos utilizados para la validación de la técnica aséptica

Ítem	Costo unitario	Cantidad requerida para 2 validaciones (en unidades)	Costo anual
Caldo Tripto Soya x 50 ml	\$ 55,00	30	\$ 1.650,00
Bolsas EVA x 250 ml	\$ 69,00	6	\$ 414,00
Total anual			\$ 2.064,00

Fuente: elaboración propia.

Tabla B
Costo anual de los controles ambientales

Ítem	Costo unitario	Cantidad por control (mililitros)	Costo mensual (24 controles)*	Costo anual
Agar nutritivo x 50 ml	\$ 55,00	12,00	\$ 316,80	\$ 3.801,60
Agar Sabouraud x 50 ml	\$ 65,00	12,00	\$ 374,40	\$ 4.492,80
Total anual				\$ 8.294,40

Fuente: elaboración propia.

*Se consideraron 2 placas de cada tipo por jornada de preparación.

Tabla I
Costos fijos anuales

Ítem	Costo diario	Costo mensual	Costo anual
Farmacéutica*	--	\$ 40.000,00	\$ 520.000,00
Técnico**		\$ 32.000,00	\$ 416.000,00
Validación de la técnica de llenado aséptica	--	Ver tabla A	\$ 2.064,00
Controles microbiológicos ambientales	--	Ver tabla B	\$ 8.294,40
Validación de la CFLH y cambio de filtro y prefiltro anual	--		\$ 20.666,80
Validación del sistema de renovación de aire	--		\$ 180.600,00
Consumo energético de la heladera***	\$ 5,40	162	\$ 1.944,00
Consumo energético de la computadora***	\$ 7,20	216	\$ 2.592,00
Consumo energético del sistema de renovación de aire***	\$ 504,00	\$ 15.120,00	\$ 181.440,00
Total			\$ 1.333.601,20

Fuente: elaboración propia.

*Se considera 2 farmacéuticos cada uno con sueldo bruto aproximado de \$ 20.000; **Se contemplaron 2 técnicos cada uno con sueldo bruto aproximado de \$ 16.000; *** Deben permanecer encendidos las 24 h.

*Las fuentes de datos utilizadas se indican en el Anexo 3.

† Se considera que el mismo debe permanecer encendido las 24 h, para garantizar el filtrado del aire y el área limpia.

Anexo 2 (cont.)

Costos semifijos

Los costos semifijos son aquellos que no dependen de la cantidad de mezclas elaboradas, pero sí de la cantidad de días en los cuales el equipamiento es utilizado¹³. En todos los cálculos realizados se asume que la UMNPE será utilizada lunes, miércoles y viernes (un promedio de 12 días al mes). Los viernes se prepararan las MNPE correspondientes a sábados y domingos. La preparación se realizará contemplando 4 profesionales sanitarios (2 farmacéuticos y 2 técnicos) de los cuales solamente 2 entrarán al área de preparación. Los ítems de costos semifijos identificados son los siguientes:

- Ropa descartable utilizada en la preparación para 2 profesionales sanitarios: cada equipo está conformado por barbijo, gorro, cubrecalzado y 1 par de guantes estériles. Esta ropa se colocará debajo del mameluco, la capucha y las botas de tela sin liberación de partículas.
- Costos de Lavandería de los equipos de ropa para la preparación.
- Costos de Esterilización de la ropa necesaria en la preparación.
- Para el lavado de manos diarios (Tabla C), se utiliza alrededor de 3 ml de solución jabonosa de clorhexidina al 4%.
- Costos de desinfección de la campana (Tabla D): se utiliza aproximadamente 15 ml de alcohol al 70° con paño sin liberación de partículas.
- Material descartable que utiliza el dosificador de nutrientes (Tabla E) y por la bomba de transferencia de lípidos (Tabla H) para un día de preparación: se utilizan 16 guías, 1 set conector de 24 entradas y una guía de transferencia para la bomba de lípidos.
- Gasto de lavado de los envases de nutrientes antes de entrar al área aséptica (Tabla F). Se utilizan por envase de nutrientes, 10 ml de solución de clorhexidina jabonosa al 4% y luego 10 ml de alcohol 70°.
- Material descartable utilizado para la esterilización de la solución (Tabla G). Se necesita un cambio de filtro de acetato de celulosa de 0,22 micras y prefiltro de vidrio diario.

Los resultados del cálculo de los costos semifijos del proyecto se resumen en la tabla II.

Tabla C
Costo anual de los productos utilizados para lavado de manos diario

Ítem	Costo unitario	Cantidad diaria utilizada (ml)	Cantidad mensual utilizada (ml)	Costo total mensual	Costo anual
Clorhexidina solución jabonosa al 4% x 250 ml	\$ 66	3	72	\$ 19,01	\$ 228,10

Fuente: elaboración propia.

Tabla D
Costo anual de los productos utilizados la desinfección de la campana

Ítem	Costo unitario	Cantidad diaria utilizada (ml)	Cantidad mensual utilizada (ml)	Costo total mensual	Costo anual
Alcohol 70° x 1000 ml	\$ 25,50	15	180	\$ 4,59	\$ 55,08

Fuente: elaboración propia.

Tabla E
Costo anual del material descartable utilizado por el dosificador de nutrientes

	Cantidad diaria necesaria (un.)	Cantidad necesaria mensual (un.)	Costo unitario	Costo mensual	Costo anual
Guías	16	192	\$ 80,00	\$ 15.360,00	\$ 184.320,00
Set conectores 24 puertos	1	12	\$ 639,00	\$ 7.668,00	\$ 92.016,00

Fuente: elaboración propia.

Tabla F
Productos utilizados en la desinfección de los envases de nutrientes

Ítem	Costo unitario	Cantidad diaria utilizada (ml)	Cantidad mensual utilizada (ml)	Costo total mensual	Costo anual
Clorhexidina solución jabonosa al 4% x 250 ml	\$ 66,00	160	1920	\$ 506,88	\$ 6.082,56
Alcohol 70° x 1000 ml	\$ 25,50	160	1920	\$ 195,84	\$ 2.350,08
Total				\$ 702,72	\$ 8.432,64

Fuente: elaboración propia.

Anexo 2 (cont.)

Tabla G
Productos utilizados en la esterilización de la solución

Ítem	Costo unitario	Cantidad diaria utilizada (unidad)	Cantidad mensual utilizada (unidades)	Costo total mensual	Costo anual
Membrana esterilizante de acetato de celulosa de 0,22 micras	\$ 94,40	1	12	\$ 1.132,80	\$ 13.593,60
Prefiltro de vidrio	\$ 20,00	1	12	\$ 240,00	\$ 2.880,00
Total				\$ 1.372,80	\$ 16.473,60

Fuente: elaboración propia.

Tabla H
Material descartable utilizado en la adición de lípidos

Ítem	Costo unitario	Cantidad diaria utilizada (unidad)	Cantidad mensual utilizada (unidades)	Costo total mensual	Costo anual
Guías para el agregado de lípidos	\$ 260,00	1	12	\$ 3.120,00	\$ 37.440,00
Total				\$ 3.120,00	\$ 37.440,00

Fuente: elaboración propia.

Tabla II
Costos semifijos anuales

	Costo diario	Costo mensual	Costo anual
Ropa descartable diaria*	\$ 33,50	\$ 804,00	\$ 9.648,00
Lavandería**	\$ 100,00	\$ 2.400,00	\$ 28.800,00
Esterilización vestimenta **	\$ 179,00	\$ 2.148,00	\$ 25.776,00
Material descartable bomba de transferencia de lípidos	ver tabla H		\$ 37.440,00
Filtros utilizados en la esterilización	ver tabla G		\$ 16.473,60
Lavado de manos	ver tabla C		\$ 228,10
Desinfección de la campana	ver tabla D		\$ 55,08
Material descartable dosificador de nutrientes	ver tabla E		\$ 276.336,00
Lavado de envases	ver tabla F		\$ 8.432,64
Total			\$ 403.189,42

Fuente: elaboración propia.

* Barbijo, gorro, guantes, cubre calzado y gafas; **De un mameluco, capucha y botas de tela utilizada en la preparación.

Costos variables

Los costos variables son aquellos que son proporcionales a la cantidad de MNPE elaboradas¹³. Los costos variables identificados son los siguientes

- Los costos de los nutrientes necesarios para elaborar cada una de las formulaciones de MNPE.
- Los envases utilizados para las MNPE.
- El consumo energético de la campana de flujo laminar, de la dosificadora de nutrientes, de la balanza, de la bomba para filtración, y de la bomba de transferencia de lípidos.

Los costos de elaboración de los distintas MNPE (con y sin lípidos) considerando la demanda estimada en punto 1 se exhiben en la tabla III.

Por último, en la tabla IV se indica el gasto derivado por el consumo energético de los equipos, considerando que a) el costo de 1 kW/h es de \$ 1,50; b) las máquinas son capaces de elaborar la demanda estimada diaria de bolsas de MNPE en unas 8 horas de trabajo, funcionando 3 días semanales, considerándose en los cálculos que los días viernes funcionarían 12 h ya que se incluirá además la preparación para sábados y domingos. Se estimó un promedio de 96 h mensuales para todos los equipos a excepción de la CFLH que se consideraron 108 h mensuales ya que la misma debe encenderse 1 h antes de la preparación para garantizar el aire filtrado, y c) se toma un mes base (para extrapolar los consumos semanales al año) de 30 días.

Anexo 2 (cont.)

Tabla III
Costos variables. Costos de preparación de las MNPE

MNPE por volumen (en mL)		Promedio de demanda anual para los 3 hospitales (unidades)	Costo unitario de preparación con bolsa EVA	Total anual
Con lípidos	000 - 100		\$ 455,00	
	101 - 200		\$ 455,00	
	201 - 300		\$ 517,00	
	301 - 400		\$ 517,00	
	401 - 500		\$ 517,00	
	501 - 600		\$ 610,00	
	601 - 700		\$ 610,00	
	701 - 800		\$ 610,00	
	801 - 900		\$ 610,00	
	901 - 1000		\$ 610,00	
	1001 - 1500		\$ 668,00	
	1501 - 2000		\$ 668,00	
	2001 - 3000		\$ 767,00	
Sin lípidos	000 - 100		\$ 421,00	
	101 - 200		\$ 421,00	
	201 - 300		\$ 465,00	
	301 - 400		\$ 465,00	
	401 - 500		\$ 465,00	
	501 - 600		\$ 532,00	
	601 - 700		\$ 532,00	
	701 - 800		\$ 532,00	
	801 - 900		\$ 532,00	
	901 - 1000		\$ 532,00	
	1001 - 1500		\$ 569,00	
	1501 - 2000		\$ 712,00	
	2001 - 3000		\$ 712,00	
		11532*	\$ 557,85**	\$ 6.433.081,85

Fuente: elaboración propia.

*Se suman 24 bolsas mensuales que serán destinadas al control de la calidad; **Se consideró el precio promedio mensual de ambos tipos y volúmenes de elaboración.

Tabla IV
Costos variables. Gasto energético de los equipos de preparación

Equipo	Consumo (kW/h)	Costo unitario de 1 kW	Cantidad de h diarias en uso	Costo diario	Costo mensual	Costo anual
Dosificadora de nutrientes	0,336	1,5	8	\$ 4,03	\$ 48,38	\$ 580,61
Campana flujo laminar	1,96	1,5	9	\$ 26,46	\$ 317,52	\$ 3.810,24
Bomba de transferencia de lípidos	0,36	1,5	8	\$ 4,32	\$ 51,84	\$ 622,08
Bomba para filtración de líquidos	0,05	1,5	8	\$ 0,60	\$ 7,20	\$ 86,40
Balanza	0,05	1,5	8	\$ 0,60	\$ 7,20	\$ 86,40
Total					\$ 424,94	\$ 5.185,73

Fuente: elaboración propia.

‡Se detallan todos los equipos utilizados con excepción del sistema de renovación de aire, la heladera, y pc, cuyos consumos se consideran como costos fijos y deben estar encendidos las 24 h.

Anexo 3

Fuentes de información para el cálculo de inversiones y costos operativos

Fuentes de datos para la cuantificación de la inversión inicial:

- 1) Construcción de la UMNPE: Farmawall - Construyendo soluciones Oficina Comercial: Libertad 7675, José León Suárez - Provincia. de Buenos Aires - Argentina. Tel.: 4729-2719. www.farmawall.com.ar / info@farmawall.com.ar.
- 2) Vestimenta: Taxo's SRL. Buenos Aires, Argentina.
- 3) Dosificadora de nutrientes ExactaMix® 2400 Compounder: Baxa Corporation, 14445 Grassland Drive, Englewood CO 80112, USA.
- 4) CFL horizontal clase 100 2 cuerpos: Bioamerican Science®, Av. Córdoba 2476, Ciudad de Buenos Aires.
- 5) Heladera: Coolbrand®, Frávega SACI el. Valentín Gómez 2813, Capital Federal, Argentina.
- 6) Balanza de precisión 1000 g. Metric S.A. Av. Uzal 3798 Olivos Prov. Bs. As.- Argentina.
- 7) Computadora Hewlett Packard®, Frávega SACI el. Valentín Gómez 2813, Capital Federal, Argentina.
- 8) Termohigrómetro: Instrumentación científica S.A. Saavedra 1021 C.A.B.A.
- 9) pH-metro: Instrumentación científica. Saavedra 1021 C.A.B.A.
- 10) Bomba Repetear Pump para agregado de lípidos. Baxa Corporation, 14445 Grassland Drive, Englewood CO 80112, USA.
- 11) Equipo de filtración con bomba. Center Química. Pringles 4039. Florida Provincia de Buenos Aires.
- 12) Sistema de renovación de aire. Casiba. Avenida Bartolomé Mitre 3976, Caseros, Provincia de Buenos Aires.

Fuentes de datos para la valorización de los costos fijos:

- 1) Salario de la farmacéutica: se obtuvo del recibo de sueldo del Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba al mes de agosto de 2015.
- 2) Salario del técnico: se obtuvo del recibo de sueldo del Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba al mes de agosto de 2015.
- 3) Validación de la campana de flujo laminar y cambio de pre filtro y filtro HEPA: Bioamerican Science, Av. Córdoba 2476, Ciudad de Buenos Aires.
- 4) Validación de la técnica aséptica de llenado: Cotización de Laboratorio Brizuela, Av. Figueroa Alcorta 123, Córdoba, Argentina.
- 5) Controles ambientales: Laboratorio Brizuela, Av. Figueroa Alcorta 123, Córdoba, Argentina.
- 6) Validación del sistema de renovación de aire. Casiba. Avenida Bartolomé Mitre 3976, Caseros, Provincia de Buenos Aires.

Fuentes de datos para la valorización de los costos semi-fijos:

- 1) Costos de esterilización de la ropa necesaria en la preparación: se obtuvo de los costos de esterilizar por autoclave un equipo (mameluco, botas y capucha de tela) por empresa de esterilización UBSA de Córdoba.
- 2) Costos de lavandería de un equipo de ropa para la preparación. Se solicitó información a lavadero privado sobre el precio de lavado por día de un equipo de ropa a utilizar en la preparación. Cotización de agosto de 2015. Laverap. Espora 307, Córdoba Capital.
- 3) Ropa descartable: Droguería Prohens. Ramón Ocampo 1484. San Vicente Córdoba. Cotización a agosto de 2015.
- 4) Material descartable para la bomba Repetaer Pump. Baxa Corporation, 14445 Grassland Drive, Englewood CO 80112, USA.
- 5) Membranas filtrantes utilizadas en la esterilización. Center Química. Pringles 4039. Florida Provincia de Buenos Aires.
- 6) Para el lavado de manos, la desinfección de la Campana y el lavado de envases, se utilizó la cotización del proveedor Droguería San Jorge. Humberto Primo 2182 B° Alberdi, Córdoba.
- 7) Para el material descartable utilizado en la dosificadora de nutrientes. Baxa Corporation, 14445 Grassland Drive, Englewood CO 80112, USA.

Fuentes de datos para la valorización de los costos variables:

- 1) Para determinar los costos de los nutrientes en la preparación de MNPE (aminoácidos, carbohidratos y oligoelementos), se utilizó la cotización del proveedor Laboratorio Rivero.
- 2) Para determinar los costos de los nutrientes en la preparación de MNPE (lípidos y vitaminas), se utilizó la cotización del Manual Alfa Beta *online*. [consultado 1 Nov. 2015]. Disponible en: <http://www.alfabeta.net/mf/>.
- 3) Para la preparación de las bolsas diarias EVA. Baxa Corporation, 14445 Grassland Drive, Englewood CO 80112, USA.
- 4) Para determinar el costo del consumo energético de los equipos se obtuvo el costo de 1 kW/h de la factura de la empresa energética de la provincia de Córdoba (EPEC) al Hospital de niños de la Santísima Trinidad.

Revisión

Farmacoterapia en pacientes con insuficiencia cardiaca y otras comorbilidades

Rev. OFIL 2017, 27;1:79-84

Fecha de recepción: 21/06/2016 - Fecha de aceptación: 19/11/2016

GALLEGO MUÑOZ C¹, GUERRERO NAVARRO N²

1 Farmacéutico Especialista Farmacia Hospitalaria. Hospital Sierrallana. Torrelavega. Cantabria (España)

2 Enfermera. Hospital La Merced. Osuna. Sevilla (España)

RESUMEN

Objetivo: Revisar la bibliografía disponible sobre el tratamiento farmacológico en pacientes diagnosticados de insuficiencia cardiaca y además presentan otras comorbilidades. **Material y métodos:** Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura publicada en las principales bases de datos hasta el 29 de marzo de 2016. Las revisiones y estudios seleccionados fueron sometidos a lectura crítica y a la evaluación de su calidad metodológica.

Resultados: La prevalencia de insuficiencia cardiaca aumenta

con la edad y, a veces, se acompaña de otras enfermedades. Patologías como la hipertensión arterial, anemia, diabetes o enfermedad pulmonar obstructiva crónica entre otras están frecuentemente presentes en pacientes que padecen insuficiencia cardiaca. Este hecho modifica la evolución y tratamiento que cada una tendría aisladamente.

Conclusiones: El paciente con insuficiencia cardiaca y comorbilidades asociadas es un enfermo frágil y complejo que necesita una atención integral, incluyendo aspectos funcionales, cognitivos, afectivos y psicosociales.

Palabras clave: Insuficiencia cardiaca, tratamiento y comorbilidades.

Pharmacotherapy in patients with heart failure and other comorbidities

SUMMARY

Objective: Reviewing available evidence about the treatment of heart failure in patients with other comorbidities.

Material and methods: An exhaustive search of the published literature in referential data sources was performed, up to March 29 2016. Revisions

and selected studies were subjected to critical reading and assessment of methodological quality.

Results: The prevalence of heart failure increases with age and is accompanied by other diseases.

Pathologies such as hypertension, anemia, diabetes or chronic obstructive

pulmonary disease are often present in patients diagnosed with heart failure. This modifies the evolution and treatment that each disease would have in isolation.

Conclusions: Patients with heart failure and comorbidity are frail and complex. They require a comprehensive assessment, which includes functional, cognitive, affective and psychosocial aspects.

Key Words: Heart failure, treatment and comorbidities.

Correspondencia:

Cristóbal Gallego Muñoz

C/Tahona, 16

41540 La Puebla de Cazalla (Sevilla)

Correo electrónico: toba_gallego@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de insuficiencia cardiaca (IC) va aumentando con la edad, aunque en los grupos de rango de edad menores no es desdeñable. En España, los datos de prevalencia de IC no están del todo dilucidados, sin embargo, un estudio publicado en 2011 que incluyó una cohorte de más de 300.000 personas residentes en Cataluña, concluyó que la prevalencia era del 0,9%, siendo un 7,8% de los diagnosticados menores de 65 años¹.

La cronicidad de la IC junto al hecho de que estos pacientes presentan una alta tasa de comorbilidad, hace que sea muy importante un manejo integral y de carácter multidisciplinar, ya que pueden ser pacientes frágiles, frecuentemente con discapacidad (física y/o cognitiva), con un alto grado de dependencia y polimedicados.

En 2014 se publican los datos del Registro Nacional de Insuficiencia Cardiaca (RICA)², confirmándose la alta tasa de comorbilidad que tienen estos pacientes (Tabla 1). Se puede destacar de los resultados de este estudio, el alto porcentaje de esta cohorte (19,1%) que presentan dependencia importante o total para las actividades de la vida diaria, sobre todo mujeres.

También es interesante destacar que entre un 30-50% de los pacientes con IC presentan algún deterioro cognitivo³, un 15% no tenía ningún nivel educativo y un 10% vivían solos⁴. Todos estos datos pueden apoyar la hipótesis de que los pacientes con IC presentan un marcado perfil de fragilidad y que no solo es importante un abordaje desde el punto de vista médico en su seguimiento (como la medida de la fracción de eyección o los biomarcadores entre otras medidas), sino también la valoración con escalas validadas de aspectos funcionales, tanto físicos (Barthel, Lawton-Brody), como cognitivos (Pfeiffer, Mini Examen Cognitivo), afectivos (Yesavage) y/o sociofamiliares (escala de Gigón).

Atendiendo a estos datos y premisas, es importante que el abordaje terapéutico y manejo de los pacientes diagnosticados de IC sea de carácter integral y multidisciplinar. La coordinación entre los diferentes niveles asistenciales junto a la intervención de distintos profesionales sanitarios (médicos, farmacéuticos, enfermeros, enfermeros gestores de casos, trabajadores sociales) en el manejo integral de pacientes con este perfil, pudiera resultar imprescindible para el óptimo abordaje.

El **objetivo** del presente trabajo es revisar la bibliografía disponible sobre el tratamiento farmacológico de pacientes con insuficiencia cardiaca con otras comorbilidades, para así recopilar y resumir los aspectos más importantes al respecto y proporcionar información actualizada para el manejo integral de estos pacientes. Es importante resaltar que no vamos a diferenciar en el abordaje del trabajo entre los tres grupos que se pueden distinguir: IC con fracción de eyección deprimida, con fracción de eyección conservada o IC con fracción sistólica intermedia. Los tres grupos presentan una fisiopatología diferente y podrían presentar abordajes terapéuticos distintos, aunque no es el objeto de este trabajo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para responder al objetivo de nuestro trabajo se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura publicada en las principales bases de datos hasta el 29 de marzo de 2016.

Las bases de datos consultadas para la revisión sistemática fueron the Cochrane Library, bases de datos del Centre for Reviews and Dissemination (CDR), PREMEDLINE, MEDLINE, EMBASE y ECRI. Además, se realizaron búsquedas

en otros sistemas de información (Web of Knowledge). Se usaron las siguientes palabras claves: "insuficiencia cardiaca", "tratamiento", "comorbilidades", "hipertensión arterial", "anemia", "diabetes mellitus", "enfermedad pulmonar obstructiva crónica", "fibrilación auricular", "dislipemia", "infarto de miocardio" e "insuficiencia renal crónica". No se aplicaron restricciones por idioma.

Se realizó además una búsqueda cruzada a partir de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados. La selección y la lectura crítica de los estudios evaluados se realizó sin enmascarar los artículos, por un par de investigadores de manera independiente. Las discrepancias identificadas se resolvieron mediante discusión y, en caso de no alcanzar el consenso, se recurrió a la participación de un tercer evaluador.

La calidad de los ensayos clínicos aleatorizados se evaluó a través de la guía CASPe para la lectura crítica de ensayos clínicos (Critical Appraisal Skills Programme Español, 2005).

RESULTADOS

En la figura 1 se observa el diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos en la revisión.

Insuficiencia cardiaca e hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) es el factor de riesgo cardiovascular más importante en la aparición y desarrollo de la IC. En las últimas guías de práctica clínica⁵, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II) se recomiendan como tratamiento de primera línea de la HTA en pacientes con IC. También se pueden usar con seguridad los β -bloqueantes, antagonistas del receptor mineralocorticoide, calcioantagonistas dihidropiridínicos (amlodipino) y diuréticos.

Sin embargo, los antagonistas no dihidropiridínicos (diltiazem y verapamilo) están contraindicados en aquellos pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida por su efecto inotrópico negativo⁶.

Insuficiencia cardiaca y anemia

La anemia es un factor pronóstico negativo en pacientes con IC desde el punto de vista funcional y vital^{7,8}.

La evidencia sobre el uso de factores estimulantes de la eritropoyesis en pacientes anémicos con IC no es positiva, ya que varios ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que no mejora la situación clínica de los pacientes⁹ y tienen efectos neutrales o incluso negativos sobre el pronóstico, a pesar del incremento de las concentraciones de hemoglobina¹⁰⁻¹³.

Con dicha evidencia, en la actualidad se recomienda el tratamiento con factores estimulantes de la eritropoyesis sólo en pacientes anémicos con IC cuando coexiste enfermedad renal crónica, con el objetivo de alcanzar una concentración de hemoglobina entre 11 y 12 g/dl¹⁴.

Respecto al tratamiento con hierro intravenoso, existen ensayos clínicos^{15,16} con resultados favorables en cuanto a variables subrogadas, pero no han demostrado un descenso en la mortalidad cuando se tratan pacientes anémicos e IC con hierro. En cuanto a la vía de administración del hierro, en un estudio¹⁷ publicado en 2013, la administración intravenosa fue superior en la mejora funcional de los pacientes con IC, en comparación con los suplementos orales.

En resumen, las guías de práctica clínica de IC recomiendan el tratamiento con hierro en pacientes sintomáticos con disfunción sistólica y ferropenia, pero se desconoce la seguridad a largo plazo⁶.

Insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus

El estudio Framingham¹⁸ publicado en 1979 demostró que la diabetes mellitus (DM) es un factor de riesgo independiente en la aparición de enfermedad cardiovascular y aterosclerótica e IC, y en la actualidad se puede considerar un factor de riesgo clásico.

El fármaco considerado de primera elección en el tratamiento de pacientes con DM e IC es la metformina¹⁹. En el manejo de pacientes tratados con metformina hay que prestar especial atención a aquellos pacientes con insuficiencia renal, por la posible aparición de acidosis láctica²⁰.

Como práctica clínica habitual, cuando un paciente ingresa por una descompensación de la IC, se suele retirar los antidiabéticos orales y sustituirlos por una insulinización transitoria durante el ingreso hospitalario.

Con respecto al empleo de las sulfonilureas en pacientes con IC y DM existe cierta controversia. En un estudio publicado en la década de los setenta, los autores concluyeron que su uso se asociaba a una mayor frecuencia de eventos cardiovasculares²¹. Sin embargo, estudios posteriores como el UKPDS-33²² no pudieron corroborar esta asociación, y en la actualidad aún no está del todo dilucidado la seguridad de las sulfonilureas.

El uso de tiazolidinedionas o glitazonas se ha relacionado con un mayor riesgo de retención de líquidos y, por lo tanto, están contraindicadas en todos los pacientes con IC. Los datos disponibles para la acarbosa en pacientes con IC son limitados y no permiten formular recomendaciones²³.

Por otro lado, la evidencia actual sobre la seguridad cardiovascular de los agentes miméticos de la incretina (inhibidores de la dipeptidil peptidasa) tampoco arroja datos concluyentes. En 2014 se publicó un meta-análisis²⁴ en el que los autores concluían que dichos fármacos se podrían asociar con un mayor riesgo de IC. Sin embargo, un reciente estudio publicado en 2015 concluye que la sitagliptina no aumenta el riesgo de ingresos por IC²⁵. Aunque otro ensayo clínico aleatorizado, los autores asociaron el tratamiento con saxagliptina con un aumento del riesgo de ingresos en pacientes con IC²⁶.

Con respecto al uso de agonistas del receptor del glucagón-like péptido 1, la evidencia disponible en la actualidad tampoco aporta conclusiones categóricas. Un estudio observacional publicado en 2015, en el que se analizaron de forma conjunta los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 y los agonistas del receptor del glucagón-like péptido 1 en pacientes con DM tipo 2, no encontraron relación entre su uso y la incidencia de IC²⁷. En la actualidad está en marcha un ensayo clínico que pretende estudiar la eficacia y seguridad de lixisenatide en pacientes con DM tipo 2 y alto riesgo de eventos cardiovasculares²⁸.

La insulina parece tener un efecto positivo en los pacientes con IC sistólica, ya que puede mejorar la hemodinámica de los mismos. En un estudio publicado en 2012, Gerstein *et al.* demostraron una cierta tendencia, aunque sin significación estadística, de reducción de las hospitalizaciones por IC en los pacientes con estricto control glucémico con insulina glargina²⁹. Este es un tema muy debatido, ya que la insulina provoca retención hídrica y puede ser causa de exacerbaciones.

Figura 1
Diagrama del proceso de selección de los documentos para la revisión sistemática

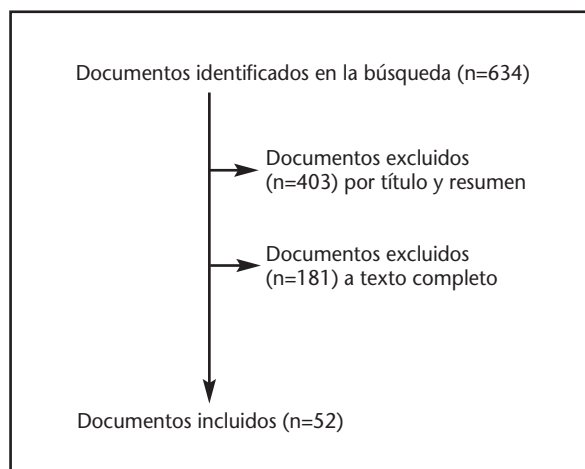


Tabla 1
Principales comorbilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca según los datos del Registro Nacional de Insuficiencia Cardíaca (RICA)

Comorbilidad	Porcentaje (%)
Hipertensión arterial	85
Fibrilación auricular	54,3
Anemia	53,2
Dislipidemia	46,9
Diabetes mellitus	44,3
Obesidad	36
Insuficiencia renal	30,8
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	27,4
Infarto de miocardio	22

Fuente: <https://www.registrorica.org/>.

El empleo de β -bloqueantes en pacientes diagnosticados de IC y DM ha sido cuestionado históricamente, debido a la posibilidad de que puedan reducir la sensibilidad a la insulina y minimizar los síntomas de hipoglucemia. Sin embargo, hay suficiente evidencia para apoyar el β -bloqueo, a menos que exista contraindicación por algún otro motivo³⁰.

Con respecto al empleo de ARA-II e IECA en pacientes con IC y DM, las guías recomiendan dosis bajas en el inicio del tratamiento y ajustar la dosis gradualmente, siempre con una monitorización estricta de la función renal y el nivel de electrolitos en sangre³¹.

Los diuréticos, en numerosas ocasiones, son fármacos necesarios en los pacientes con IC, ya que mejoran la congestión en fases agudas y mantienen la estabilidad hemodinámica en fases crónicas. Sin embargo, pueden interferir en el metabolismo de la glucosa, situación que hay que tener en cuenta durante el manejo de estos pacientes³¹.

Los inhibidores selectivos del co-transportador 2 de glucosa y sodio (iSGLT2) parece que ofrecen muy buenos resultados en este tipo de pacientes y son fármacos muy prometedores. Como muestra, en el estudio EMPA-REG se dio una disminución de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca del 35%, una disminución de la mortalidad cardiovascular del 38% y una disminución de la mortalidad total del 32%³².

Insuficiencia cardíaca y enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Las guías clínicas publicadas nos resumen la evidencia disponible sobre el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y pueden realizar recomendaciones específicas sobre aquellos pacientes que además están diagnosticados de IC³³.

Es importante resaltar que los agonistas β 2-adrenérgicos son los fármacos en los que se sustenta el tratamiento farmacológico de la EPOC. Sin embargo, estos fármacos no son selectivos sobre estos receptores β 2-adrenérgicos, y la acción sobre los receptores β 1-adrenérgicos miocárdicos puede producir taquicardia y aumento del consumo de oxígeno, originando efectos negativos en la evolución clínica de los pacientes con IC. En este contexto, en un meta-análisis³⁴ y en un estudio observacional³⁵, los autores demostraron un incremento de la mortalidad y de los reingresos por IC en los pacientes con EPOC y disfunción ventricular izquierda tratados con agonistas de corta vida media. Esta es la causa de que los expertos recomienden en este tipo de pacientes agonistas de larga vida media, ya que tienen menos efectos sobre dichos receptores β 1-adrenérgicos miocárdicos.

Desde el prisma del tratamiento de la IC, está demostrado con una fuerte evidencia que el tratamiento con β -bloqueantes aumenta la supervivencia en los pacientes con IC crónica. Sin embargo, en la práctica clínica disminuye su frecuencia de uso en pacientes con EPOC concomitante por la posible reducción del efecto broncodilatador del β 2-agonista y el potencial empeoramiento del broncoespasmo³⁶. Pero existe una revisión Cochrane que concluye que el bloqueo cardiselectivo es seguro en pacientes con IC y EPOC³⁷. Varias sociedades internacionales sanitarias, como son la Sociedad Europea de Cardiología y the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) abogan por el hecho de que el uso de β -bloqueantes cardiselectivos, como son el nebivolol, metropolol y bisoprolol, no es una contraindicación absoluta en el tratamiento de pacientes con IC y EPOC, aunque recomiendan iniciar dicho tratamiento a dosis bajas y aumentarlas de forma gradual^{38,39}.

Por otro lado, los anticolinérgicos de acción corta, como es el bromuro de ipratropio, presentan un peor perfil de seguridad en relación a eventos cardiovasculares⁴⁰. Sin embargo, en aquellos que presentan una acción más prolongada, como es el tiotropio, no se ha observado efectos adversos a corto plazo y han demostrado frente a placebo una reducción de la mortalidad cardiovascular en pacientes con EPOC, presentando un perfil buen perfil de seguridad en aquellos pacientes con IC que requieren una acción broncodilatadora prolongada^{41,42}.

La teofilina es un fármaco en desuso en pacientes con IC y EPOC, debido al elevado riesgo de arritmias que conlleva su empleo⁴³.

Los corticoides son un grupo farmacológico que no resulta muy útil en pacientes con IC, ya que tienen capa-

acidad de producir retención hidrosalina a altas dosis, hecho que no es recomendable que ocurra en este tipo de pacientes. En caso de necesidad, se recomienda usar la vía inhalada, que puede ser una alternativa eficaz, y presentar un mejor perfil de efectos secundarios⁴⁴.

Finalmente, hay que tener en cuenta que los diuréticos de asa a dosis elevadas pueden producir una alcalosis metabólica e hipoventilación compensadora, agravando una posible hipercapnia⁴⁵.

Insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal crónica

La insuficiencia renal crónica (IRC) es una enfermedad muy prevalente en la IC. Está demostrado que la IRC se asocia con un peor pronóstico en los pacientes con IC y, en la práctica, hace más difícil el tratamiento^{46,47}.

Los IECA, ARA-II o los antagonistas del receptor mineralcorticoide hay que utilizarlos con cierta precaución (y llevar a cabo un seguimiento más estricto) en pacientes con filtración glomerular reducida o niveles de potasio superiores a 5 mEq/l⁴⁸.

Papel del farmacéutico hospitalario en el manejo de pacientes con Insuficiencia crónica y otras comorbilidades

Como hemos visto anteriormente, el tratamiento farmacológico de los pacientes con IC es complejo, ya que los pacientes toman fármacos para el tratamiento de base de la IC y, por otro lado, para el tratamiento de las numerosas patologías asociadas.

La polifarmacia es un hecho que puede incorporar complicaciones durante el tratamiento. Dicha polifarmacia aumenta con la edad y está asociada al riesgo de prescripción potencialmente inapropiada, infrautilización de fármacos que se han demostrado efectivos y efectos adversos asociados⁴⁸.

En 2011 se publicó un estudio⁵⁰ que pretendía estudiar el impacto de la inclusión de un farmacéutico en un equipo multidisciplinar de atención a pacientes con IC. En el 31% de estos pacientes las comorbilidades estaban infratratadas, en el 22% existían errores de dosificación o prescripción, en el 16% interacciones medicamentosas que podrían dar lugar a efectos adversos y en el 14% falta de adherencia al tratamiento.

En cuanto a la adherencia, los porcentajes de pacientes con adherencia no óptima al tratamiento de la IC son variables, pero se ha comprobado que los pacientes no adherentes tienen mayor riesgo de mortalidad y reingreso⁵¹.

Atendiendo a los datos anteriores, es importante realzar, si es posible, una simplificación del tratamiento en pacientes con IC, dejando de prescribir o retirando, si procede, determinados fármacos. Dentro de este contexto, los criterios STOPP-START, que tienen como finalidad detectar prescripciones inadecuadas para evitar efectos adversos (STOPP) o detectar errores de omisión (START), pueden ofrecer a los profesionales sanitarios una herramienta validada en el manejo de los pacientes con IC con otras comorbilidades⁵².

El farmacéutico hospitalario puede tener un papel muy importante en aspectos como son el control de la adherencia farmacológica y la optimización del tratamiento.

La coordinación entre los diferentes niveles asistenciales y la formación de equipos multidisciplinarios tiene especial importancia cuando nos referimos a pacientes con enfermedades crónicas, pruripatológicos y frágiles. El se-

guimiento farmacoterapéutico, la detección de problemas-necesidades sociales y la monitorización de los síntomas son aspectos importantes y por lo tanto, todos los profesionales sanitarios debemos de estar implicados y concienciados y, por supuesto, tener el apoyo necesario por las instituciones sanitarias.

CONCLUSIONES

La IC es una enfermedad cuya prevalencia aumenta con la edad, aunque también puede aparecer en edades más tempranas. Es importante llevar a cabo un manejo de estos pacientes de forma global y entender la enfermedad como un proceso dinámico en que las necesidades e intensidad del tratamiento varían a lo largo del tiempo.

En teste contexto, una buena comunicación entre los distintos niveles asistenciales y la formación de equipos multidisciplinares que no solo den importancia a aspectos estrictamente médicos, sino también a otros de índole social y funcional, cobra especial importancia.

Los farmacéuticos, tanto hospitalarios como de atención primaria y/o comunitarios, pueden desempeñar funciones importantes como son la detección de prescripciones potencialmente inadecuadas, detección de potenciales errores de omisión, comprobación de posibles interacciones farmacológicas, reforzamiento en la adherencia farmacológica y educación en aspectos relacionados con la salud.

Todos estos elementos han de coordinarse en un modelo de asistencia orientado no al tratamiento de las reagudizaciones, sino a evitarlas.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Galindo Ortego G, Cruz Esteve I, Real Gatius J, Galván Santiago L, Monsó Lacruz C, Santafé Soler P. Pacientes con el diagnóstico de insuficiencia cardíaca en Atención Primaria: envejecimiento, comorbilidad y polifarmacia. *Aten Primaria*. 2011;43:61-8.
- Ruiz-Laiglesia FJ, Sánchez-Martel M, Pérez-Calvo JJ, Formiga F, Bartolomé-Satué JA, Armengou-Arxé A, López-Quirós R, Pérez-Silvestre J, Serrado-Iglesias A, Montero-Pérez-Barquero M. Comorbidity in heart failure. Results of the Spanish RICA Registry. *QJM*. 2014; 107:989-94.
- Almeida OP, Flicker L. The mind of a failing heart: a systematic review of the association between congestive heart failure and cognitive functioning. *Intern Med J*. 2001;31:290-5.
- Zuluaga MC, Guallar-Castilón P, López-García E, Bane-gas JR, Conde-Herrera M, Olcoz-Chiva E et al. Generic and disease-specific quality of life as a predictor of long-term mortality in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:1372-78.
- Grupo de Trabajo para el manejo de la hipertensión arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Guía de práctica clínica de la ESH/ESC2013 para el manejo de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol*. 2013;11:880-86.
- Ponikowski P, Voors, Ander SD, Bueno H, Cleland JGF, Cotas AJS, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. *Eur Heart J*. 2016.
- Szachniewicz J, Petruk-Kowalczyk J, Majda J, Kaczmarek A, Reczuch K, Kalra PR, et al. Anemia is an independent predictor of poor outcome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2003;90:303-8.
- Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ et al. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:818-27.
- Parissis JT, Kourea K, Panou F, Farmakis D, Paraskevaidis I, Ikonomidis I et al. Effects of darbepoetin on right and left ventricular systolic and diastolic function in anemic patients with chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2008;155:751-70.
- Macdougall IC. New strategies for early anaemia management in renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:113-16.
- Inrig JK, Barnhart HX, Reddan D, Patel UD, Sapp S, Califf RM, et al. Effect of haemoglobin target on progression of kidney disease: A secondary analysis of the CHOIR (Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency) trial. *Am J Kidney Dis*. 2012; 60:390-401.
- Pfeffer MA, Burdman EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009;361:2019-32.
- Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2013; 368:1210-19.
- National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative [acceso 29 Diciembre 2015]. Disponible: <http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/>.
- Filippatos G, Farmakis D, Colet JC, Dickstein K, Lüscher TF, Willenheimer R et al. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: A subanalysis of the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:1267-76.
- Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2015;36:657-68.
- Beck-da-Silva L, Piardi S, Soder D, Rohde LE, Pereira-Barretto AC, de Albuquerque D, et al. IRON-HF study: A randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia. *Int J Cardiol*. 2013; 168:3439-42.
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 1979; 241:2035-38.
- Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Varney J, et al. Benefits and harms of anti-diabetic agents in patients with diabetes and heart failure: Systematic review. *BMJ*. 2007;335:497.
- Misbin RI, Green L, Stadel BV, Gueriguian JL, Gubbi A, Fleming GA. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med*. 1998; 338:265-66.
- Goldner MG, Knatterud GL, Prout TE. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. Clinical implications of UGDP results. *JAMA*. 1971;218:1400-10.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
- Loke YK, Kwok CS, Singh S. Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2011; 342:1309.
- Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4inhibitors and heart failure: A metaanalysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24:689-97.

25. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373:232-42.
26. Benjamin M, Deepak L, Bhat M, Eugene Braunwald P, Gabriel Steg P, Davidson J, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N England J Med.* 2013;369:1317-1326.
27. Yu OH, Filion KB, Azoulay L, Patenaude V, Majdan A, Suissa S. Incretin-based drugs and the risk of congestive heart failure. *Diabetes Care.* 2015;38:277-84.
28. Bentley-Lewis R, Aguilar D, Riddle MC, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, et al. Rationale, design, and baseline characteristics in evaluation of lixisenatide in acute coronary syndrome, along-term cardiovascular end point trial of lixisenatide versus placebo. *Am Heart J.* 2015; 169:631-8.
29. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012; 367:319-28.
30. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: A meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1529-38.
31. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1495-539.
32. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 Diabetes. *N England J Med.* 2015;373:2117-2128.
33. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:347-65.
34. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: A meta-analysis. *Chest.* 2004;125:2309-21.
35. Au DH, Udris EM, Fan VS, Curtis JR, McDonnell MB, Fihn SD. Risk of mortality and heart failure exacerbations associated with inhaled beta-adrenoceptor agonists among patients with known left ventricular systolic dysfunction. *Chest.* 2003;123:1964-69.
36. Stefan MS, Rothberg MB, Priya A, Pekow PS, Au DH, Lindenauer PK. Association between blocker therapy and outcomes inpatients hospitalized with acute exacerbations of chronic obstructive lung disease with underlying ischaemic heart disease, heart failure or hypertension. *Thorax.* 2012;67:977-84.
37. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardiorespective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;4:CD003566.
38. Al-Mohammad A, Mant J. The diagnosis and management of chronic heart failure: Review following the publication of the NICE guidelines. *Heart.* 2011; 97:411-6.
39. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the taskforce for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J.* 2008;29:2388-442.
40. Ogale SS, Lee TA, Au DH, Boudreau DM, Sullivan SD. Cardiovascular events associated with ipratropium bromide in COPD. *Chest.* 2010;137:13-19.
41. Celli B, Decramer M, Kesten S, Liu D, Mehra S, Tashkin DP. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:948-55.
42. Tashkin DP, Leimer I, Metzdorf N, Decramer M. Cardiac safety of tiotropium in patients with cardiac events: a retrospective analysis of the UPLIFT® trial. *Respir Res.* 2015;16:65.
43. Villar Álvarez F, de Miguel Díez J. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia cardíaca. *Arch Bronconeumol.* 2009;45:387-93.
44. Souverein DC. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart.* 2004;90:859-65.
45. Aronow WS. Treatment of heart failure in older persons. Dilemmas with coexisting conditions: Diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, and arthritis. *Congest Heart Fail.* 2003;9:142-7.
46. Damman K, Tang WH, Testani JM, McMurray JJ. Terminology and definition of changes renal function in heart failure. *Eur Heart J.* 2014;35:3413-6.
47. Adams KJ, Fonarow G, Emerman C, LeJemtel T, Costanzo M, Abraham W, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J.* 2005;149:209-16.
48. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:147-239.
49. Hilmer SN, Gnjdjic D. The effects of polypharmacy in older adults. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85:86-8.
50. Gastelurrutia P, Benrimoj SI, Espejo J, Tuneu L, Mangues MA, Bayes-Genis A. Negative clinical outcomes associated with drug related problems in heart failure (HF) outpatients: Impact of a pharmacist in a multidisciplinary HF clinic. *J Card Fail.* 2011;17:217-23.
51. Wu JR, Moser DK, de Jong MJ, Rayens MK, Chung ML, Riegel B, et al. Defining an evidence based cut point for medication adherence in heart failure. *Am Heart J.* 2009;157:285-91.
52. Galván-Banqueri M, González-Méndez AI, Alfaro-Lara ER, Nieto-Martín MD, Pérez-Guerrero C, Santos-Ramos B. Evaluation of the appropriateness of pharmacotherapy in patients with high comorbidity. *Aten Primaria.* 2013; 45:235-43.

Casos Clínicos

Manejo de la interacción entre tacrolimus y antirretrovirales en un paciente trasplantado renal infectado por VIH

Rev. OFIL 2017, 27;1:85-87

Fecha de recepción: 20/06/2016 - Fecha de aceptación: 20/09/2016

GÓMEZ-ÁLVAREZ S¹, SANCHO-CALABUIG MA², HERMENEGILDO-CADEVILLA M³, CLIMENTE-MARTÍ M⁴

1 Farmacéutico Especialista. Servicio de Farmacia

2 Facultativo Especialista. Servicio de Nefrología

3 Facultativo Especialista. Servicio de Farmacia

4 Jefe de Servicio de Farmacia

Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia (España)

RESUMEN

El pronóstico de la infección por VIH ha mejorado con la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad, considerando el trasplante de órgano sólido una alternativa terapéutica en estos pacientes con enfermedad renal avanzada. Presentamos un caso de interacción farmacológica entre tacrolimus y la combinación de dos inhibidores de la proteasa, darunavir y rito-

navir, en un paciente trasplantado renal, infectado por una cepa de VIH multirresistente, que se complicó posteriormente con la aparición de nefropatía por el virus BK en el injerto renal y donde la monitorización farmacocinética permitió el ajuste preciso del tratamiento inmunosupresor, evitando el cambio de tratamiento antirretroviral y el desarrollo de nefrotoxicidad crónica sobre el injerto.

Palabras clave: Trasplante renal, tacrolimus, interacción, antirretrovirales, virus BK.

Managing the tacrolimus-antiretrovirals drug interaction in a kidney transplant recipient and HIV-infected patient

SUMMARY

Prognosis of HIV infection has improved with the introduction of highly active antiretroviral therapy, given the solid organ transplant a therapeutic al-

ternative in these patients with advanced kidney disease. We present a case of drug-drug interaction between tacrolimus and the combination of two protease inhibitors, darunavir and rito-

navir, in a kidney transplant recipient infected with a multidrug-resistant HIV strain. Was complicated by the development of nephropathy by BK virus in the graft and pharmacokinetic monitoring allowed for precise adjustment of immunosuppressive treatment, avoiding change antiretroviral therapy and development of chronic nephrotoxicity in the graft.

Key Words: Kidney transplantation, tacrolimus, drug interactions, anti-retroviral agents, BK virus.

Correspondencia:

Sandra Gómez Álvarez

Hospital Universitario Doctor Peset

(Servicio de Farmacia)

Avda. Gaspar Aguilar, 90

46017 Valencia

Correo electrónico: gomai.sandra@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El pronóstico de la infección por VIH ha mejorado significativamente desde la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad, considerando el trasplante de órgano sólido (TOS) como alternativa en pacientes VIH con enfermedad renal avanzada¹⁻³. La inmunosupresión debe ser manejada con precaución debido al riesgo de infecciones oportunistas e interacciones con el tratamiento antirretroviral^{4,5}. La inmunosupresión en el trasplante renal incluye una inducción, con anticuerpos monoclonales anti-IL2 (basiliximab) o anticuerpos antilinfocitarios (timoglobulina), y un mantenimiento con la combinación de un inhibidor de la calcineurina (tacrolimus o ciclosporina), un antiproliferativo (micofenolato de mofetilo o sódico) o un inhibidor m-TOR (sirolimus o everolimus) y esteroides. El tacrolimus, sustrato de la glicoproteína P con metabolismo a través del citocromo P450 (CYP3A4), es el inmunosupresor más utilizado actualmente⁶. Los inhibidores de la proteasa (IP) son inhibidores potentes del CYP3A4, sustratos de la glicoproteína P y suelen emplearse de forma combinada^{4,5}. Ritonavir se combina con un segundo IP cuyo metabolismo inhibe, elevando sus niveles sanguíneos con el consecuente bloqueo del CYP3A4. Esta inhibición incrementa la semivida del tacrolimus y sus concentraciones sanguíneas^{4,5} pudiendo ocasionar toxicidad a múltiples niveles. La elevada variabilidad farmacocinética intra e interindividual, la correlación entre la concentración sanguínea y la respuesta terapéutica y el riesgo de interacciones hacen necesaria la monitorización de los niveles sanguíneos de tacrolimus.

CASO CLÍNICO

Varón de 60 años con infección VIH por una cepa viral multiresistente, estadio C3, en tratamiento con darunavir (600 mg/12h), ritonavir (100 mg/12h), raltegravir (400 mg/12h) y tenofovir/emtricitabina (200/245 mg/24h). En junio de 2012 presentó fracaso renal agudo secundario a nefritis túbulo-intersticial crónica, diagnosticada por biopsia, que se atribuyó a nefrotoxicidad por tenofovir, y que condujo a la suspensión del mismo e introducción de etravirina (200 mg/12h), manteniendo el resto del tratamiento antirretroviral. Preciso hemodiálisis periódica hasta que en agosto de 2014 se realizó un trasplante renal de donante cadáver. Recibió basiliximab, micofenolato de mofetilo (1000 mg/12h), tacrolimus de liberación rápida 9 mg diarios desde el día +2 y prednisona en pauta descendente.

Dada la multiresistencia de la cepa del VIH del paciente, con escasas alternativas disponibles, se inició su tratamiento antirretroviral habitual a pesar del riesgo de interacción. La primera monitorización farmacocinética de tacrolimus (día +4) objetivó una Cs >30 ng/ml (límite superior de detección de la técnica analítica), reduciéndose la dosis hasta 4 mg/24h sin obtener modificación de la Cs y presentando el paciente hiperglucemia, acidosis metabólica, elevación de bilirrubina y transaminasa glutámico-pirúvica atribuidos a toxicidad por tacrolimus, decidiendo la suspensión del tratamiento el día +8 (Figura 1). A pesar de ello, las concentraciones sanguíneas de tacrolimus (obtenidas mediante dilución manual de la muestra) fueron de 98,4 ng/ml el día +10 y 58 ng/ml el día +17, evidenciando la escasa eliminación del fármaco. Finalmente, ante la ausencia de mejoría de función renal con necesidades de hemodiálisis periódica en el contexto de nefrotoxicidad grave por tacrolimus, se suspendió el tratamiento con darunavir y ritonavir (día +18), introduciendo raltegravir (400 mg/12h), etravirina (200 mg/12h) y lamivudina (100 mg/24h). El día +22, 96 horas tras la suspensión de los

IP y 14 días después de la suspensión del tacrolimus, la Cs de tacrolimus fue de 8,8 ng/ml, reiniciándose darunavir (600 mg/12h) y ritonavir (100 mg/12h), y suspendiendo la lamivudina. Ante la estabilidad de la Cs se reintrodujo tacrolimus a dosis de 0,5 mg/24h, realizándose una estrecha monitorización farmacocinética, siendo dado de alta el día +27 con tacrolimus 0,5 mg/48h (Cs 11,1 ng/ml) y creatinina de 3,45 mg/dl (Filtrado glomerular estimado: 18 ml/min).

Al mes del trasplante, se objetivó una PCR del virus BK en plasma >10.000 copias/ml, confirmándose la existencia de nefropatía por el virus BK (grado B) mediante biopsia. Ante estos hallazgos se suspendió el micofenolato sódico, se introdujo everolimus (0,25 mg/12h/vo) y se redujo la dosis de tacrolimus a 0,2 mg/24h mediante conversión a la suspensión oral de tacrolimus de liberación retardada, estableciendo como objetivo terapéutico una Cs everolimus en torno a 4-6 ng/ml y tacrolimus en torno a 3-4 ng/ml. Al mes de la conversión la PCR del BK fue de 438 copias/ml.

Se realizaron monitorizaciones farmacocinéticas cada 2-3 días los dos primeros meses tras el alta. Un año y 4 meses postrasplante, el paciente presenta Cr: 1,38 mg/dl, recibe tacrolimus 0,2 mg/6días y everolimus 0,25 mg/48h, y la CV del VIH y virus BK son negativas.

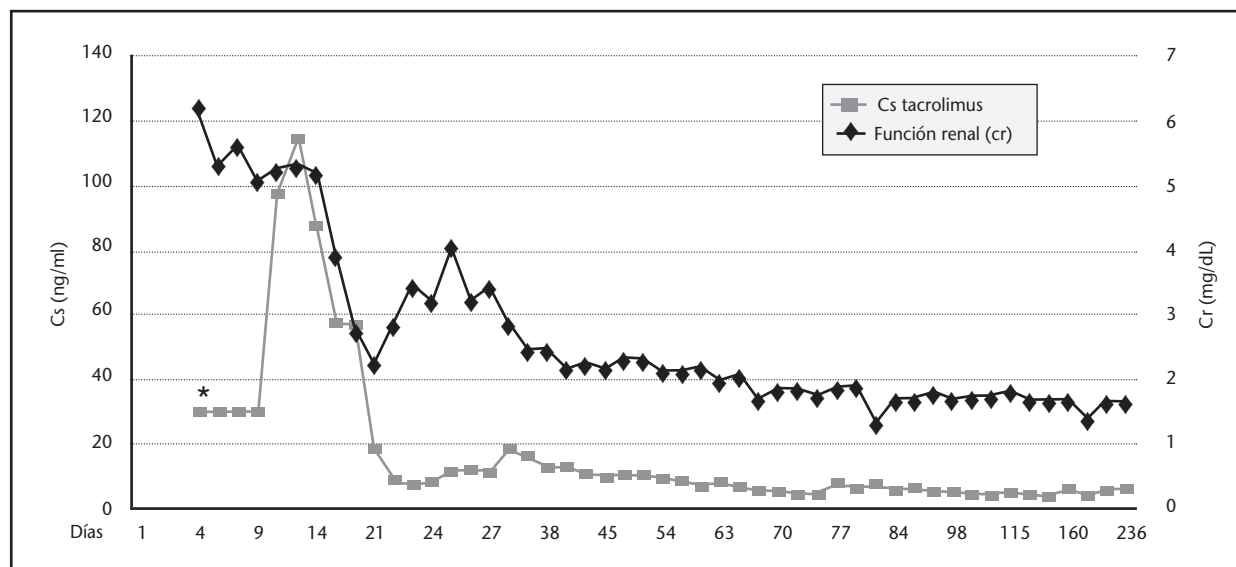
DISCUSIÓN

En pacientes trasplantados renales con infección por VIH el tratamiento antirretroviral de elección no está establecido, aunque debería mantener una CV <20 copias/ml, CD4 >200 cels/ μ L, e idealmente no presentar interacciones con el tratamiento inmunosupresor para garantizar una mayor supervivencia del injerto y del paciente^{7,8}. Es por ello que se desaconseja el uso de antirretrovirales que interaccionen con el tratamiento inmunosupresor, sean nefrotóxicos o precisen de ajuste de dosis según función renal, como los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos y los IP, siendo una alternativa los inhibidores de la integrasa o los de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos⁷.

En nuestro caso, el tratamiento antirretroviral, en concreto tenofovir fue el causante de la nefritis túbulo-intersticial que provocó el deterioro de la función renal en el paciente. El servicio de Medicina Interna de nuestro hospital realiza controles periódicos de la función renal a todos los pacientes VIH, siendo más frecuentes cuando reciben tratamientos potencialmente nefrotóxicos como el tenofovir. Al detectarse el fracaso renal agudo en uno de los controles, se realizó una interconsulta al servicio de Nefrología el cual realizó una biopsia renal diagnosticándose la nefritis túbulo-intersticial. Ello condujo al cambio de tratamiento antirretroviral, suspendiéndose el tenofovir e introduciendo la etravirina.

El hospital donde se realizó el trasplante ya tenía experiencia en trasplantes en pacientes VIH, en los casos previos se había llevado a cabo siguiendo las recomendaciones terapéuticas habituales pero en este caso no se consideró inicialmente la suspensión de darunavir y ritonavir al tratarse de una cepa multiresistente. El equipo médico conocía la potencial interacción farmacológica, pero no así la magnitud de la misma y su mantenimiento en el tiempo. Debido a que ambos fármacos se administran conjuntamente, se produjo una doble inhibición del CYP3A4 y la inhibición prolongada del metabolismo del tacrolimus^{4,5} incrementando su Cs por encima del intervalo terapéutico de referencia a lo largo de 3 semanas. Se precisó la suspensión temporal de ambos IP para eliminar el tacrolimus y normalizar su Cs, reintroduciendo posteriormente ambos IP y el tacrolimus a dosis mínimas.

Figura 1
Evolución temporal concentraciones sanguíneas (ng/ml) de tacrolimus en relación a función renal (Cr)



*Cs >30ng/ml (límite superior de detección de la técnica analítica).

En pacientes trasplantados renales con tratamiento antirretroviral con IP, se debería iniciar el tratamiento con tacrolimus a dosis mínimas (0,5 mg/24h)^{9,10} con monitorización diaria de las Cs hasta establecer una pauta posológica definitiva. En nuestro caso se monitorizó cada 2-3 días durante los primeros tres meses tras el alta hospitalaria administrándose únicamente si los niveles estaban en el límite inferior del intervalo terapéutico deseado. El establecimiento de una estrategia terapéutica previa al trasplante administrando una dosis única de tacrolimus al paciente, calculando el área bajo la curva y la semivida de eliminación del fármaco¹⁰, hubiera permitido la estimación de una dosis de inicio y evitar la toxicidad derivada de la interacción con los IP.

La infección por el BK, secundaria a la inmunosupresión excesiva tras la interacción de los IP con el tacrolimus, motivó la conversión a everolimus para aprovechar su efecto antiviral en el control de la replicación viral, permitiendo un mayor reducción de la dosis de tacrolimus y consecuentemente el control de la infección por BK.

CONCLUSIÓN

En el caso de pacientes con VIH en tratamiento con IP es necesaria una reducción importante de la dosis de tacrolimus y la ampliación del intervalo de dosificación para evitar la nefrotoxicidad derivada de la interacción de los mismos. En nuestro caso la monitorización precisa de tacrolimus y el abordaje interdisciplinar consiguió la evolución satisfactoria de la función del injerto y de la infección por VIH, así como de las complicaciones derivadas de un exceso de inmunosupresión, como la nefropatía por BK.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Panel de Expertos del Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) y la Sociedad Española de Bioquímica

Clínica y Patología Molecular (SEQC). Documento de consenso sobre el manejo de la patología renal en pacientes con infección por VIH. Nefrología. 2014;34(supl. 2):1-81.

2. Fine DM, Perazella MA, Lucas GM, Atta MG. Renal disease in patients with HIV infection: epidemiology, pathogenesis and management. *Drugs*. 2008;68(7):963-80.
3. Yoon SC, Hurst FP, Jindal RM, George SA, Neff RT, Agodoa LY, et al. Trends in renal transplantation in patients with human immunodeficiency virus infection: an analysis of the United States renal data system. *Transplantation*. 2011;91(8):864-8.
4. Marko K, Greenstein S. Antiretroviral and immunosuppressive drug-drug interactions in human immunodeficiency virus-infected liver and kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2009;41(9):3796-9.
5. Van Maarseveen EM, Rogers CC, Trofe-Clark J, van Zuilen AD, Mudrikova T. Drug-Drug interactions between antiretroviral and immunosuppressive agents in HIV-infected patients after solid organ transplantation: a review. *AIDS Patient Care STDS*. 2012;26(10):568-81.
6. Astellas Pharma, S.A. Advagraf cápsulas duras de liberación prolongada. Briefing Document. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration; 23 abril 2007. Consultado Febrero 2015: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000712/WC500022234.pdf.
7. Trullas JC, Cofan F, Tuset M, Ricart MJ, Brunet M, Cervera C, et al. Renal transplantation in HIV-infected patients: 2010 update. *Kidney Int*. 2011;79(8):825-42.
8. Miró JM, Torre-Cisneros J, Moreno A, Tuset M, Quereda C, Laguno M, et al. Documento de consenso GESIDA/GESITRA-SEIMC, SPNS y ONT sobre trasplante de órgano sólido en pacientes infectados por el VIH en España (marzo 2005). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23(6):353-62.
9. Hardy G, Stanke-Labesque F, Contamin C, Serre-Debeauvais F, Bayle F, Zaoui P, et al. Protease inhibitors and diltiazem increase tacrolimus blood concentration in a patient with renal transplantation: a case report. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;60(8):603-5.
10. Bickel M, Anadol E, Vogel M, Hofmann WP, von Hentig N, Kuetscher J, et al. Daily dosing of tacrolimus in patients treated with HIV-1 therapy containing a ritonavir-boosted protease inhibitor or raltegravir. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(5):999-1004.

Casos Clínicos

High-doses of methotrexate in osteosarcoma. Does it adjust to a real body surface area?

Rev. OFIL 2017, 27;1:88-90

Fecha de recepción: 07/05/2016 - Fecha de aceptación: 31/10/2016

TOSCANO-GUZMÁN MD, SANTOS-RUBIO MD, POYATOS-RUIZ LL, GIL-NAVARRO MV
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla (España)

SUMMARY

Case: 36 year-old male with body surface area of 2.44 m², diagnosed with osteosarcoma, treated with chemotherapeutic scheme based on methotrexate, cisplatin/ifosfamide and adriamycin. Methotrexate was not set according to the existing recommendations of limiting the total dose to 20 g or adjusting it to 2 m², but 29.3 g (12 g/m²) was prescribed. After receiving neoadjuvant chemotherapy and surgery, the tumor necrosis percentage was 91%. There are articles which

support that a percentage of high tumor necrosis is associated with immediate levels above 1000 mcM, and that these in turn are correlated with a greater progression-free survival. In the above case, the results suggest that if the dose had been limited according to the cited recommendations, the tumor necrosis percentage would not exceed 90%. Conclusions: The idiosyncrasy of each patient and the pharmacokinetics of each drug should be the factors that determine drug adjustment.

Key Words: Patient safety, osteosarcoma, body surface area.

Altas dosis de metotrexato en osteosarcoma. ¿Se ajusta a la superficie corporal real?

RESUMEN

Caso: Paciente de 36 años con una superficie corporal de 2,44 m², diagnosticado de osteosarcoma, tratado con un esquema basado en metotrexato, cisplatino, ifosfamida y adriamicina. El metotrexato, es un fármaco que en ocasiones para su dosificación se limita la dosis a 2 m² de superficie cor-

poral o a un máximo de 20 g, en este caso se dosificó a 12 g/m² sin limitación de dosis (29,3 g). Tras recibir quimioterapia neoadyuvante y cirugía el porcentaje de necrosis tumoral fue del 91%. Existen artículos en los que se correlaciona el porcentaje de necrosis tumoral con los niveles inmediatos superiores a 1000 mcM y

esto a su vez, con una mayor supervivencia libre de progresión. En este caso, los resultados obtenidos sugieren que si en este paciente se hubiese limitado la dosis como referencian algunos protocolos el porcentaje de necrosis tumoral alcanzado podría haber sido inferior al 90%. Conclusión: La idiosincrasia de cada paciente y la farmacocinética de cada fármaco debe ser el factor que determine el ajuste de dosis en cada ocasión.

Palabras clave: Cuidado del paciente, osteosarcoma, superficie corporal.

Correspondencia:

María Dolores Toscano Guzmán
Hospital Universitario Virgen del Rocío
C/Manuel Siurot, s/n
41013 Sevilla
Correo electrónico: maritogu@hotmail.com

INTRODUCTION

Drugs are mostly dosed according to the patient's weight, but there are exceptions. One is the case of cytostatics, which are usually dosed depending on body surface area (BSA)¹.

In oncology practice it is usual to dose drugs to a BSA of 2 m² in those patients with a BSA than this. This limitation is performed to avoid exposing patients to such high doses that they could produce more adverse effects related with dose. This accepted belief is not really documented in any publication, however, articles do exist that support that the use of the dose based on the actual weight of the patient, despite exceeding BSA=2 m², it does not increase adverse effects¹.

Osteosarcoma is a tumor that occurs primarily during the growing age and is more common in males², and it is located mainly in the metaphysis of long bones. The survival of patients with osteosarcoma has improved since the start of treatment with high-dose methotrexate (HDMTX)³.

The efficacy of treatment with HDMTX, expressed on the basis of progression-free survival data, has been linked to a concentration at the end of infusion above 1000 mcM and an area under the curve (AUC) greater than 4000 mg*hr/L, while reducing the infusion time of the drug is recommended in the case of not reaching this maximum concentration⁴. Current figures place the overall survival of localized disease at 62% and 7% for those with disseminated disease (in a follow-up period of 123 months). In a subgroup analysis for patients with localized disease and degree of tumor necrosis >90% after neoadjuvant treatment, progression-free survival was 70%, whereas for those with a degree of tumor necrosis < 90% it was 44%⁵.

Regarding safety, the toxicity profile of methotrexate (MTX) is associated with adverse effects at hematological, renal, liver, gastrointestinal and neurological. Hematological toxicity and mucositis have been related to sustained plasma levels of MTX rather than the peak reached⁶.

DESCRIPTION OF CASE

A 36 year old male, was diagnosed in August 2013 with high grade osteosarcoma in the left distal femur, anatomical pathology refers to bone infiltration due to high grade sarcoma.

Anthropological data corresponded to 115 kg and 1,92 m in height (according to DuBois) that correspond to a 2,44 m² BSA. Creatinine clearance before beginning the protocol was 187 ml/min (according to Cockcroft-Gault).

The patient began neoadjuvant chemotherapy on 9th November with MTX 12 g/m², adriamycin 75 mg/m² (ADM) and cisplatin 90 mg/m² (CDDP). CDDP was modified by ifosfamide 3000 mg/m² (IFO) during the protocol as the patient had a sensorineural hearing loss. Finally, the scheme that followed was MTX (day +1), CDDP-ADM (+8), MTX (+32), MTX (+37), MTX (+44), IFO-ADM (+58), MTX (+78).

After these 7 cycles, surgery (+102) is performed.

Finally, he received adjuvant chemotherapy with MTX (+129), IFO-ADM (+140), MTX (+164), MTX (+172), IFO-ADM (+183) MTX (+204), MTX (+212), IFO-ADM (+223).

MTX was adjusted to 12 g/m² (without dose limitation for BSA or total dose) in a 4 hour infusion. MTX immediate plasma levels at 24 h, 42 h, the time until MTX plasma concentrations were <0.2 mcM and the obtained AUC are reported in table 1.

The Bayesian method implemented in Abbottbase Pharmacokinetics Systems (PKS) to predict plasma MTX concentration. MTX levels are considered at risk of toxicity when they are above, the following levels:

- [MTX]_{24h} > 5 mcM
- [MTX]_{42h} ≥ 1 mcM

In these situations, rescue measures are intensified, such as the hyper-hydration (increase from 3 L/m² to 4,5 L/m²), folinic acid rescues (increase rescue from 15 mg/m² to 500 mg/m²) and urinary alkalinization. If the levels are too high, special measures are resorted to such as the use of activated charcoal, cholestyramine, carboxypeptidase and/or renal replacement techniques.

DISCUSSION

MTX is a drug from which it is possible to obtain plasma levels. This fact allows us to perform dose adjustment besides that carried out by the BSA¹, and thus to know what exposure the patient is undergoing, therefore adjusting the dose of subsequent cycles in cases in which they have not reached the desired levels⁷. Another feature of MTX is that rescues can be adjusted, with folinic acid, hydration and urinary alkalinization, managing to reverse intoxication in cases in which it was necessary.

After receiving the full treatment, the result of the anatomical pathology was: 8 cm high-grade osteosarcoma, limited to bone, tumor necrosis percentage of 91%, and resection margins free of neoplasia. There are articles^{4,5} that support that the percentage of tumor necrosis is associated with the immediate levels achieved. In our case we can observe that these levels obtained were within the range that is related to efficacy (>1000 mcM), and which in turn, correlate with a tumor necrosis percentage >90%.

At 42 hours, the levels obtained were not toxic, except the second cycle, in which they were slightly toxic, obtaining plasma levels of <0,2 mcM at 64 hours. In the first cycle reversible elevated hepatotoxicity of liver enzymes was shown, something relatively frequent in the use of MTX; at no time was any dose adjustment made.

Moreover, Fleming *et al.*⁸ studied that what is really important for dose adjustment of MTX is not the weight, but the renal function, as approximately 90% of the drug is eliminated this way.

All these reasons lead us to question what is collected in most osteosarcoma protocols, in which it is recommended to limit the total dose to 20 g or adjust the dose to 2 m² of maximum BSA for those patients with a BSA above this^{5,9}.

In the aforementioned case, the data suggest that if the dose had been limited to 20 g or BSA of 2 m² so as to try to avoid toxicity, a percentage of tumor necrosis above 90% would possibly have not been reached, as the outcome of the pathology was slightly higher with 91% tumor necrosis.

CONCLUSIONS

It would be interesting to perform studies in which patients in whom the dose is limited to 2 m² and in which they are dosed according to real-BSA are compared and check whether there are significant differences regarding effectiveness. On the other hand, it would be necessary to perform pharmacokinetic studies of drugs prior to recommending this limitation of the dose.

Each patient's idiosyncrasy and the pharmacokinetics of each drug should determine the dose adjustment.

Table 1
Methotrexate dose

Cycle N°	Dose (g) [BSA] (m ²)	Plasma peak (mcM)	24h level (mcM)	42h level (mcM)	T <0,2 McM (h)	AUC mg*hr/L
1	29.3 [2.44]	1120	7.9	0,3 (46h)	50	3785
CDDP+ADM						
2	29.3 [2.44]	1640	17.6	3.6	64	5477
3	29.3 [2.44]	1550	11.6	0.6	53	4974
4	28.2 [2.35]	1602	11.3	0.7	58	4982
IFO+ADM						
5	28.8 [2.40]	2100	10.8	0.6	52	6316
SI	Tumor necrosis = 91%					
6	28.8 [2.40]	1450	15.1	0.6	51	5061
IFO+ADM						
7	28.8 [2.38]	1280	15.2	0.5	49	4211
8	28.8 [2.38]	1460	14.6	0.4(47h)	55	4915
IFO+ADM						
9	28.8 [2.40]	1050	16.4	0.9	55	4091
10	28.8 [2.44]	2100	21.4	0.6	66	6304
IFO+ADM						

ADM: adriamycin; BSA: body surface area; AUC: area under the curve; CDDP: cisplatin; IFO: ifosfamide; SI: surgical intervention.

Conflict of interest: The authors declare no conflicts of interest.

BIBLIOGRAPHY

- Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, Balaban EP, Dignam JJ, Hryniuk WM et al. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2012 May 1;30(13):1553-61.
- Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEHOP) [updated 19 Feb 2015]. Available from: <http://www.uv.es/rnti/informes.html>.
- Choeprasert W, Pakakasama S, Sirachainan N, Songdej D, Chuansumrit A, Anurathapan U, Hongeng S, Narthana-rung A. Comparative outcome of Thai pediatric osteosarcoma treated with two protocols: the role of high-dose methotrexate (HDMTX) in a single institute experience. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15 (22):9823-9.
- Aquerreta L, Aldaz A, Giráldez J, Sierrasesúмага L. Methotrexate pharmacokinetics and survival in osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2004 Jan;42(1):52-8.
- Protocolo de tratamiento del sarcoma osteogénico con enfermedad localizada en niños y adolescentes. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas. Mayo 2010.
- Holmboe L, Andersen AM, Mørkrød L, Slørdal L, Hall KS. High dose methotrexate chemotherapy: pharmacokinetics, folate and toxicity in osteosarcoma patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 Jan;73(1):106-14.
- Aquerreta L, Aldaz A, Giráldez J, Sierrasesúмага L. Pharmacodynamics of high-dose of methotrexate in pediatric patients. *Ann Pharmacother*. 2012 Sept;36 (9):1024-7.
- Fleming RA, Eldridge RM, Johnson CE, Stewart CF. Disposition of high-dose methotrexate in an obese cancer patient. *Cancer*. 1991 Sep 15;68(6):1247-50.
- Protocolo de estudio post-autorización observacional. Estudio prospectivo observacional de la expresión de ABCB1/P-glicoproteína como factor para la estratificación biológica del osteosarcoma no metastático de las extremidades. Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS) Versión 3.1 del 14 de noviembre de 2013.

REMSIMA es infliximab¹

Reflejo de innovación, calidad y eficacia.



Biotechnología avanzada al alcance de todos.

CÓDIGO 2D DATA MATRIX,
TRAZABILIDAD
GARANTIZADA²



▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO** Remsima 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Un vial contiene 100 mg de infliximab*. Después de la reconstitución cada ml contiene 10 mg de infliximab. * Infliximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano-murino quimérico producido en células de hibridoma murino mediante tecnología de ADN recombinante. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 5.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Polvo para concentrado para solución para perfusión. El polvo es de color blanco. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** **Artritis reumatoide:** Remsima, en combinación con metotrexato, está indicado en la reducción de los signos y síntomas así como en la mejora de la función física en: ● pacientes adultos con enfermedad activa, cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluido el metotrexato, ha sido inadecuada. ● pacientes adultos con enfermedad grave, activa y progresiva no tratados previamente con metotrexato u otros fármacos modificadores de la enfermedad (FAME). En estas poblaciones de pacientes, se ha demostrado una reducción en la tasa de progresión del daño articular, medida por rayos X (ver sección 5.1 de la FT extensa). **Enfermedad de Crohn en adultos:** Remsima está indicado en: ● el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con un corticosteroide y/o un inmunosupresor; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichas terapias. ● el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, fistulizante, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con tratamiento convencional (incluidos antibióticos, drenaje y terapia inmunosupresora). **Enfermedad de Crohn en pediatría:** Remsima está indicado en el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa grave en niños y adolescentes entre 6 y 17 años de edad, que no han respondido a la terapia convencional incluidos un corticosteroide, un inmunomodulador y terapia nutricional primaria; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones a dichas terapias. Infliximab solamente se ha estudiado en combinación con terapia inmunosupresora convencional. **Colitis ulcerosa:** Remsima está indicado en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluidos corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que presenten intolerancia o contraindicaciones a dichas terapias. **Colitis ulcerosa en pediatría:** Remsima está indicado en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa grave en niños y adolescentes entre 6 y 17 años, que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional incluyendo corticosteroides y 6-MP o AZA, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas a dichas terapias. **Espondilitis anquilosante:** Remsima está indicado en el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, grave, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada a la terapia convencional. **Artritis psoriásica:** Remsima está indicado en el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en pacientes adultos cuando la respuesta a la terapia previa con FAME no ha sido adecuada. Remsima deberá administrarse - en combinación con metotrexato - o en monoterapia en pacientes que presenten intolerancia a metotrexato o en los que esté contraindicado metotrexato. Infliximab ha demostrado mejorar la función física en pacientes con artritis psoriásica, y reducir la tasa de progresión del daño articular periférico, medida por rayos X en pacientes con subtipos simétricos poliartrales de la enfermedad (ver sección 5.1 de la FT extensa). **Psoriasis:** Remsima está indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido, o que tienen contraindicación, o que presentan intolerancia a otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno-ultravioleta A (PUVA) (ver sección 5.1 de la FT extensa). **4.2 Posología y forma de administración** El tratamiento con Remsima se tiene que iniciar y supervisar por médicos cualificados, con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica o psoriasis. Remsima debe ser administrado por vía intravenosa. Las perfusiones de Remsima deben ser administradas por profesionales sanitarios cualificados entrenados en la detección de cualquier efecto relacionado con la perfusión. A los pacientes tratados con Remsima se les debe entregar el prospecto y la tarjeta de información especial. Durante el tratamiento con Remsima deberán optimizarse otras terapias concomitantes, por ejemplo, corticosteroides e inmunosupresores. **Posología: Adultos (> 18 años)** **Artritis reumatoide:** 3 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 3 mg/kg en perfusión, a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente una cada 8 semanas. Remsima debe administrarse concomitantemente con metotrexato. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de las 12 semanas de tratamiento. Si un paciente presenta una respuesta inadecuada o pierde respuesta después de este periodo, se puede considerar aumentar la dosis en intervalos de aproximadamente 1,5 mg/kg, hasta una dosis máxima de 7,5 mg/kg cada 8 semanas. Alternativamente, se puede considerar la administración de 3 mg/kg cada 4 semanas. Si se alcanza una respuesta adecuada, se debe mantener a los pacientes con la dosis o la frecuencia de dosis seleccionadas. Se deberá reconsiderar cuidadosamente el continuar la terapia en pacientes que no presenten beneficio terapéutico dentro de las 12 primeras semanas de tratamiento o tras el ajuste de dosis. **Enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave:** 5 mg/kg administrados en una perfusión intravenosa seguida de una perfusión adicional de 5 mg/kg 2 semanas después de la primera perfusión. Si un paciente no responde después de 2 dosis, no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. Los datos disponibles no justifican prolongar el tratamiento con infliximab, en pacientes que no respondan a las 6 semanas de la perfusión inicial. En los pacientes que presenten respuesta, las estrategias alternativas para continuar el tratamiento son: ● Mantenimiento: perfusión adicional de 5 mg/kg a las 6 semanas después de la dosis inicial, seguida de perfusiones cada 8 semanas o ● Readministración: perfusión de 5 mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad (ver "Readministración" más abajo y sección 4.4). Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados disponibles de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta, indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis (ver sección 5.1 de la FT extensa). Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis. **Enfermedad de Crohn activa, fistulizante:** 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de perfusiones adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión. Si un paciente no presenta respuesta después de 3 dosis, no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. En pacientes que presenten respuesta, las diferentes estrategias para continuar el tratamiento son: ● Mantenimiento: perfusiones adicionales de 5 mg/kg cada 8 semanas o ● Readministración: perfusión de 5 mg/kg si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer seguida de perfusiones de 5 mg/kg cada 8 semanas (ver "Readministración" más abajo y sección 4.4). Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados disponibles de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis (ver sección 5.1 de la FT extensa). Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis. En la enfermedad de Crohn, la experiencia sobre la readministración si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer es limitada y se carece de datos comparativos sobre el beneficio / riesgo de estrategias alternativas de tratamiento continuado. **Colitis ulcerosa:** 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera, y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de las 14 semanas de tratamiento, esto es, con tres dosis. Se deberá reconsiderar cuidadosamente la continuación de la terapia en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico dentro de este periodo de tiempo. **Espondilitis anquilosante:** 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 6 a 8 semanas. Si un paciente no responde a las 6 semanas (esto es, después de 2 dosis), no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. **Artritis psoriásica:** 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión y posteriormente cada 8 semanas. **Psoriasis:** 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 8 semanas. Si un paciente no responde después de 14 semanas (esto es, después de 4 dosis), no se deberá continuar el tratamiento con infliximab. **Readministración para la enfermedad de Crohn y artritis reumatoide:** Si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer, infliximab se puede readministrar en las 16 semanas después de la última perfusión. En ensayos clínicos, han sido poco frecuentes reacciones de hipersensibilidad tardía y se han producido tras intervalos libres de infliximab menores de 1 año (ver secciones 4.4 y 4.8). No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la readministración después de un intervalo libre de infliximab de más de 16 semanas. Esto es aplicable tanto a los pacientes con enfermedad de Crohn como a los pacientes con artritis reumatoide. **Readministración en colitis ulcerosa:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas (ver secciones 4.4 y 4.8). **Readministración en espndilitis anquilosante:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 6 a 8 semanas (ver secciones 4.4 y 4.8). **Readministración en artritis psoriásica:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas (ver secciones 4.4 y 4.8). **Readministración en psoriasis:** La experiencia limitada en la readministración con una dosis única de infliximab en psoriasis después de un intervalo de 20 semanas, sugiere una eficacia reducida y una mayor incidencia de reacciones a la perfusión, de leves a moderadas, cuando se compara con el régimen de inducción inicial (ver sección 5.1 de la FT extensa). La experiencia limitada con la readministración de un nuevo régimen de inducción tras una exacerbación de la enfermedad, indica una mayor incidencia de reacciones a la perfusión, incluyendo las graves, cuando se compara con el tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas (ver sección 4.8). **Readministración para todas las indicaciones:** Cuando se interrumpa la terapia de mantenimiento, y haya necesidad de iniciar de nuevo el tratamiento, no se recomienda la utilización de un nuevo régimen de inducción (ver sección 4.8). En esta situación, Remsima debe ser iniciado de nuevo como una dosis única seguida de las recomendaciones para la dosis de mantenimiento indicada anteriormente. **Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)** No se han realizado estudios específicos con Remsima en pacientes de edad avanzada. En los ensayos clínicos, no se han observado diferencias importantes relacionadas con la edad en el aclaramiento o en el volumen de distribución. No se requiere un ajuste de la dosis (ver sección 5.2 de la FT extensa). Para mayor información en relación a la seguridad de Remsima en pacientes de edad avanzada ver secciones 4.4 y 4.8. **Insuficiencia renal y/o hepática** Remsima no se ha estudiado en esta población de pacientes, por lo que no se puede hacer una recomendación posológica (ver sección 5.2 de la FT extensa). **Población pediátrica Enfermedad de Crohn (6 a 17 años):** 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles no apoyan un tratamiento posterior con infliximab en niños y adolescentes que no hayan respondido dentro de las primeras 10 semanas de tratamiento (ver sección 5.1 de la FT extensa). Algunos pacientes pueden requerir un intervalo de dosificación más corto para mantener el beneficio clínico, mientras que para otros pacientes puede ser suficiente un intervalo de dosificación más largo. Los pacientes a quienes se les ha reducido el intervalo de dosificación a menos de 8 semanas pueden tener un mayor riesgo de reacciones adversas. Se debe considerar cuidadosamente el continuar la terapia con un intervalo de dosificación reducido en aquellos pacientes que no presentan evidencia de beneficio terapéutico adicional después de un cambio en el intervalo de dosificación. No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Remsima en niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn. Los datos farmacocinéticos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2 de la FT extensa; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica en niños menores de 6 años. **Colitis ulcerosa (6 a 17 años):** 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles no apoyan un tratamiento posterior con infliximab en pacientes pediátricos que no hayan respondido dentro de las primeras 8 semanas de tratamiento (ver sección 5.1 de la FT extensa). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Remsima en niños menores de 6 años con colitis ulcerosa. Los datos farmacocinéticos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2 de la FT extensa; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica en niños menores de 6 años. **Psoriasis:** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Remsima en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para la indicación de psoriasis. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2 de la FT extensa; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. **Artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante:** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Remsima en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para las indicaciones de artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2 de la FT extensa; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. **Artritis reumatoide juvenil:** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Remsima en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para la indicación de artritis reumatoide juvenil. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8 y 5.2 de la FT extensa; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. **Insuficiencia renal y/o hepática** Remsima no se ha estudiado en esta población de pacientes, por lo que no se puede hacer una recomendación posológica (ver sección 5.2 de la FT extensa). **Forma de administración:** Remsima debe ser administrado por vía intravenosa durante un periodo de 2 horas. A todos los pacientes a los que se les administre Remsima se les mantendrá en observación durante al menos 1-2 horas después de la perfusión para descartar reacciones agudas relacionadas con la perfusión. Debe estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Con el fin de disminuir el riesgo de aparición de reacciones relacionadas con la perfusión, puede tratarse previamente a los pacientes por ejemplo con un antihistamínico, hidrocodisona y/o paracetamol y se puede disminuir la velocidad de perfusión, especialmente si se han producido previamente reacciones relacionadas con la perfusión (ver sección 4.4). **Perfusiones de duración reducida para las indicaciones en adultos** En pacientes adultos seleccionados cuidadosamente que han tolerado al menos 3 perfusiones iniciales de 2 horas de Remsima (fase de inducción) y que están recibiendo tratamiento de mantenimiento, se puede considerar la administración de perfusiones posteriores durante un periodo no inferior a 1 hora. Si se presenta una reacción a la perfusión asociada a una perfusión de duración reducida, se debe considerar para futuras perfusiones una velocidad de perfusión más lenta si se continúa el tratamiento. No se han estudiado perfusiones de duración reducida con dosis >6 mg/kg (ver sección 4.8). Para instrucciones de preparación y administración, ver sección 5.6. **4.3 Contraindicaciones** Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al infliximab (ver sección 4.8), a otras proteínas murinas, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1. Pacientes con tuberculosis u otras infecciones graves como septicemia, abscesos e infecciones oportunistas (ver sección 4.4). Pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave (grado III/IV según la clasificación NYHA) (ver secciones 4.4 y 4.8). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, la marca comercial y el número de lote del medicamento administrado deben de estar claramente registrados (o declarados) en la historia clínica del paciente. **Reacciones a la perfusión e hipersensibilidad:** Infliximab se ha asociado con reacciones agudas relacionadas con la perfusión, que incluyen shock anafiláctico y reacciones de hipersensibilidad tardía (ver sección 4.8). Pueden aparecer reacciones agudas a la perfusión o reacciones anafilácticas durante la perfusión (en segundos) o a las pocas horas después de la perfusión. Si se producen reacciones agudas la perfusión se debe interrumpir inmediatamente. Debe estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Los pacientes pueden ser tratados previamente con por ejemplo, un antihistamínico, hidrocodisona y/o paracetamol para prevenir efectos leves y pasajeros. Los anticuerpos frente a infliximab se pueden desarrollar y se han asociado con un aumento en la frecuencia de las reacciones a la perfusión. Una baja proporción de reacciones a la perfusión fueron reacciones alérgicas graves. También se ha observado una asociación entre el desarrollo de anticuerpos frente a infliximab y una reducción de la duración de la respuesta. La administración concomitante de inmunomoduladores se ha asociado con una menor incidencia de anticuerpos frente a infliximab y una reducción en la frecuencia de reacciones a la perfusión. El efecto de la terapia inmunomoduladora concomitante fue más profundo en pacientes tratados episódicamente que en pacientes en terapia de mantenimiento. Los pacientes que interrumpen los inmunosupresores antes de o durante el tratamiento con infliximab tienen mayor riesgo de desarrollar estos anticuerpos. Los anticuerpos frente a infliximab no pueden ser detectados siempre en las muestras de suero. Si ocurren reacciones graves, se debe administrar tratamiento sintomático y no deben administrarse perfusiones posteriores de Remsima (ver sección 4.8). En ensayos clínicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad tardía. Los datos disponibles sugieren un incremento del riesgo de hipersensibilidad tardía a medida que aumenta el intervalo libre de Remsima. Se debe advertir a los pacientes de que consulten a un médico de inmediato si experimentan cualquier acontecimiento adverso tardío (ver sección 4.8). Si los pacientes se vuelven a tratar después de un periodo prolongado, deben ser controlados estrechamente en cuanto a signos y síntomas de hipersensibilidad tardía. **Infecciones:** Antes, durante y tras el tratamiento con Remsima, debe vigilarse estrechamente a los pacientes en relación a la aparición de infecciones incluida la tuberculosis. Dado que la eliminación de infliximab puede llevar hasta seis meses, se deberá continuar el control a lo largo de este periodo. Si un paciente desarrolla una infección grave o septicemia no se le debe administrar tratamiento posterior con Remsima. Se deberá tener precaución al considerar la utilización de Remsima en pacientes con infección crónica o historia de infecciones recurrentes, incluyendo terapia inmunosupresora concomitante. Según sea necesario, se deberá recomendar a los pacientes que eviten la exposición a factores de riesgo potenciales para la infección. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF_α) es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmunitaria celular. Los datos experimentales demuestran que TNF_α es esencial para la eliminación de infecciones intracelulares.

La experiencia clínica demuestra que en algunos pacientes tratados con infliximab están comprometidas las defensas del paciente frente a la infección. Debería tenerse en cuenta que la supresión de TNF α puede ocultar síntomas de infección como fiebre. La detección precoz de cuadros clínicos atípicos de infecciones graves y de cuadros clínicos típicos de infecciones raras e inusuales es esencial para minimizar retrasos en el diagnóstico y tratamiento. Los pacientes que estén utilizando antagonistas del TNF son más sensibles a padecer infecciones graves. Se han observado tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida septicemia y neumonía, fúngicas invasivas, víricas, y otras infecciones oportunistas en pacientes tratados con infliximab. Algunas de estas infecciones han tenido desenlace mortal; las infecciones oportunistas notificadas con mayor frecuencia con un índice de mortalidad >5 % incluyen neumocistiasis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis. Aquellos pacientes que desarrollen una nueva infección cuando están en tratamiento con Remsima, deben estar estrechamente monitorizados y someterse a una completa evaluación diagnóstica. Si el paciente desarrolla una nueva infección grave o septicemia, se debe suspender la administración de Remsima e iniciarse la terapia antimicrobiana o antifúngica adecuada hasta que la infección esté controlada. **Tuberculosis** Se han notificado casos de tuberculosis activa en pacientes que recibieron infliximab. Se ha observado que en la mayoría de estas notificaciones la tuberculosis fue extrapulmonar, presentándose como enfermedad local o diseminada. Antes de iniciar el tratamiento con Remsima, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de infección tuberculosa activa e inactiva ("latente"). Esta evaluación deberá incluir una detallada historia clínica con antecedentes personales de tuberculosis o posible contacto previo con la enfermedad y terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deberán realizar en todos los pacientes pruebas de detección adecuadas, esto es prueba cutánea de la tuberculina y radiografía de tórax aplicando las recomendaciones locales. Se recomienda anotar en la tarjeta de información para el paciente la realización de estas pruebas. Se recuerda a los médicos el riesgo de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos. Si se diagnostica una tuberculosis activa, no debe iniciarse el tratamiento con Remsima (ver sección 4.3). Si se sospecha tuberculosis latente, se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis. En todas las situaciones que se describen a continuación, se debe considerar muy cuidadosamente la relación beneficio/riesgo de la terapia con Remsima. Si se diagnostica una tuberculosis inactiva ("latente"), se debe iniciar un tratamiento para la tuberculosis latente con terapia frente a la tuberculosis antes de iniciar Remsima, de acuerdo con las recomendaciones locales. Se debe considerar la terapia frente a la tuberculosis antes del inicio de Remsima en pacientes que presentan varios o importantes factores de riesgo de tuberculosis y una prueba negativa para tuberculosis latente. Se debe considerar también la utilización de terapia frente a la tuberculosis antes del inicio del tratamiento con Remsima en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa en los que no se puede confirmar un curso adecuado de tratamiento. Se han notificado algunos casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con infliximab durante y después del tratamiento para la tuberculosis latente. Se deben dar instrucciones a todos los pacientes para que consulten con su médico si apareciesen signos/síntomas indicativos de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento con Remsima. **Infecciones fúngicas invasivas** En los pacientes tratados con Remsima, se debe sospechar una infección fúngica invasiva como la aspergilosis, candidiasis, neumocistosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis ante la aparición de una enfermedad sistémica grave, y se debe consultar a un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas invasivas en una fase temprana de la investigación de estos pacientes. Las infecciones fúngicas invasivas se pueden presentar diseminadas más que en forma localizada, y las pruebas de antígenos y anticuerpos pueden ser negativas en algunos pacientes con una infección activa. Se debe considerar la adecuada terapia empírica antifúngica al mismo tiempo que se realiza un estudio diagnóstico teniendo en cuenta tanto el riesgo de una infección fúngica grave como los riesgos de una terapia antifúngica. En el caso de pacientes que hayan residido o viajado a regiones donde las infecciones fúngicas invasivas como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas, deben evaluarse cuidadosamente los riesgos y los beneficios del tratamiento con Remsima antes de iniciar dicho tratamiento. **Enfermedad de Crohn fistulizante** Los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante con fistulas supurativas agudas no deben iniciar la terapia con Remsima hasta que se haya eliminado la fuente de la posible infección, concretamente el absceso (ver sección 4.3). **Reactivación de la hepatitis B (VHB)**: Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes que recibieron un antagonista TNF incluyendo infliximab, y que son portadores crónicos de este virus. Algunos casos tuvieron desenlace mortal. Los pacientes deben hacerse la prueba de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con Remsima. En aquellos pacientes que den positivo a la prueba de infección por VHB, se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Los portadores del VHB que precisen tratamiento con Remsima deben estar estrechamente controlados en cuanto a signos y síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento, y durante los meses siguientes a la finalización del tratamiento. No se dispone de suficientes datos sobre el tratamiento de pacientes portadores de VHB con terapia antiviral conjuntamente con antagonistas TNF para evitar la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con Remsima e iniciar terapia antiviral eficaz con un tratamiento de soporte adecuado. **Acontecimientos hepatobiliares**: Durante la experiencia postcomercialización de infliximab, se han observado casos muy raros de ictericia y de hepatitis no infecciosa, algunos con características de hepatitis autoinmune. Se han producido casos aislados de fallo hepático que resultaron en trasplante hepático o muerte. Los pacientes con signos o síntomas de disfunción hepática deberán ser evaluados en cuanto a signos de daño hepático. Si se desarrolla ictericia y/o elevaciones de ALT ≥ 5 veces el límite superior de la normalidad, se deberá interrumpir Remsima, y se deberá realizar una minuciosa investigación de la alteración. **Administración concomitante de inhibidor de TNF- α y anakinra**: Se observaron infecciones graves y neutropenia en ensayos clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro antagonista del TNF α , etanercept, sin beneficio clínico añadido comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los acontecimientos adversos observados con la terapia de combinación etanercept y anakinra, pueden aparecer toxicidades similares también con la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF α . Por tanto, no se recomienda la combinación de Remsima y anakinra. **Administración concomitante de inhibidor de TNF- α y abatacept**: En los ensayos clínicos, la administración conjunta de antagonistas del TNF y abatacept se ha asociado con un incremento en el riesgo de infecciones, incluidas infecciones graves en comparación con la administración de antagonistas del TNF en monoterapia, sin incremento en el beneficio clínico. No se recomienda la combinación de Remsima y abatacept. **Administración concomitante con otras terapias biológicas**: No hay información suficiente relativa al uso concomitante de infliximab con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que infliximab. No se recomienda el uso concomitante de infliximab con estos medicamentos biológicos debido a la posibilidad de un aumento del riesgo de infección y otras interacciones farmacológicas potenciales. **Cambio entre FAME biológicos**: Se debe tener cuidado y los pacientes deben ser monitorizados cuando se cambia de un medicamento biológico a otro, ya que la superposición de la actividad biológica puede aumentar todavía más el riesgo de acontecimientos adversos, incluida la infección. **Vacunas de microorganismos vivos/ agentes infecciosos terapéuticos**: En pacientes que están recibiendo terapia anti-TNF, los datos disponibles sobre la respuesta a la vacunación con vacunas de microorganismos vivos o sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos son limitados. El uso de vacunas de microorganismos vivos puede producir infecciones, incluso diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de vacunas de microorganismos vivos con Remsima. En lactantes expuestos a infliximab en el útero se ha notificado el desenlace mortal debido a la infección diseminada por *Bacillus Calmette y Guérin* (BCG) tras la administración de la vacuna BCG después del nacimiento. Se recomienda un período de espera de al menos seis meses después del nacimiento antes de la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes expuestos a infliximab en el útero (ver sección 4.6). Otros usos de los agentes infecciosos terapéuticos como bacterias vivas atenuadas (por ejemplo, la instalación en vejiga de BCG para el tratamiento del cáncer) pueden producir infecciones, incluso diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de agentes infecciosos terapéuticos con Remsima. **Procesos autoinmunes**: La deficiencia relativa de TNF, que causa la terapia anti-TNF puede dar como resultado el comienzo de un proceso autoinmune. Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome lupoide después del tratamiento con Remsima y es positivo para anticuerpos frente ADN bicatenario, no se debe dar un tratamiento posterior con Remsima (ver sección 4.8). **Trastornos neurológicos**: El uso de antagonistas del TNF, como infliximab, ha sido asociado con casos de nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, incluida la esclerosis múltiple y enfermedades desmielinizantes periféricas, incluido el síndrome de Guillain-Barré. En pacientes con enfermedades desmielinizantes preexistentes o de reciente aparición, se deberán considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos del tratamiento con un anti-TNF antes del inicio de la terapia con Remsima. Si estos trastornos se desarrollan se debe considerar la interrupción del tratamiento con Remsima. **Neoplasias y trastornos linfoproliferativos**: En los ensayos clínicos controlados de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias incluyendo linfoma entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con los pacientes control. Durante los ensayos clínicos de infliximab en todas las indicaciones aprobadas, la incidencia de linfoma en pacientes tratados con infliximab fue superior a la esperada en la población general, pero la aparición de linfoma fue rara. Durante la fase postcomercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Existe un mayor riesgo basal de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide (con enfermedad inflamatoria de larga duración y de alta actividad), lo que complica la estimación del riesgo. En un ensayo clínico preliminar en el cual se evaluaba el uso de infliximab en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a severa, se notificaron más neoplasias en los pacientes tratados con infliximab en comparación con los pacientes control. Todos los pacientes tenían un historial de tabaquismo importante. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento de pacientes con riesgo elevado de neoplasia por tabaquismo importante. Con los conocimientos actuales, no puede ser excluido un riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un agente bloqueante del TNF (ver sección 4.8). Se debe tener precaución al considerar la terapia con bloqueantes del TNF en pacientes con historia de neoplasia o cuando se considere la continuidad del tratamiento en pacientes que desarrollen neoplasia. También se deberá tener precaución en pacientes con psoriasis y con una historia clínica de terapia inmunosupresora amplia o tratamiento prolongado con PUVA. Durante la fase postcomercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio de la terapia ≤ 18 años), incluyendo infliximab. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos se correspondían con distintas neoplasias incluidas neoplasias raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No puede excluirse el riesgo de desarrollo de neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF. Durante la fase postcomercialización se han notificado casos de linfoma de células T hepatoesplénico (HTSCL) en pacientes tratados con bloqueantes del TNF, incluido infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T hepatoesplénico, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente puede provocar la muerte. Casi todos los pacientes habían recibido un tratamiento con AZA o 6-MP concomitante o inmediatamente antes de un bloqueante del TNF. La gran mayoría de los casos con infliximab han ocurrido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayor parte de los casos se registraron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP con infliximab debe considerarse cuidadosamente. El riesgo de desarrollo de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con Remsima no puede excluirse (ver sección 4.8). Se ha notificado melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido infliximab (ver sección 4.8). Se recomiendan exámenes periódicos de la piel, especialmente en los pacientes con factores de riesgo para cáncer de piel. Un estudio retrospectivo de cohorte de base poblacional utilizando datos de los registros de salud nacional suecos encontró una incidencia mayor de cáncer de cuello uterino en mujeres con artritis reumatoide tratadas con infliximab en comparación con pacientes que carecían de antecedentes de tratamiento biológico o con la población en general, incluyendo aquellas mayores de 60 años. Se debe continuar el reconocimiento periódico en las mujeres tratadas con Remsima, incluidas aquellas mayores de 60 años. Todos los pacientes con colitis ulcerosa que presentan un riesgo elevado de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución o colangitis esclerosante primaria), o que han presentado historia previa de displasia o carcinoma de colon deberán someterse a una revisión a intervalos regulares para el diagnóstico de displasia, antes de la terapia y a lo largo del curso de su enfermedad. Esta evaluación deberá incluir colonoscopia y biopsia según recomendaciones locales. Con los datos actuales se desconoce si el tratamiento con infliximab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon (ver sección 4.8). Como no se ha establecido la posibilidad de aumento del riesgo de desarrollar cáncer en pacientes con displasia de nuevo diagnóstico tratados con infliximab, se deberá revisar cuidadosamente el riesgo y los beneficios para los pacientes y se deberá considerar la interrupción del tratamiento. **Insuficiencia cardíaca**: Remsima deberá utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (grado I/II según la clasificación NYHA). Los pacientes deberán ser controlados estrechamente y no se deberá continuar el tratamiento con Remsima en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (ver secciones 4.3 y 4.8). **Reacciones hematológicas**: Se han notificado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido infliximab. Se recomendará a todos los pacientes que busquen asistencia médica inmediatamente si desarrollan signos y presentan síntomas de discrasias sanguíneas (por ejemplo fiebre persistente, hemorragia, cardenales, palidez). Se debe considerar interrumpir la administración de Remsima en pacientes en los cuales se confirmen alteraciones hematológicas significativas. **Otros**: La experiencia sobre la seguridad del tratamiento con infliximab en pacientes que se han sometido a intervenciones quirúrgicas, incluyendo artroplastia, es limitada. Si se planea una intervención quirúrgica se deberá tener en cuenta la larga semivida de infliximab. El paciente que requiera cirugía durante el tratamiento con Remsima deberá ser controlado estrechamente en cuanto a infecciones, y se deberán tomar las acciones adecuadas. La ausencia de respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de estenosis fibrótica establecida que puede requerir tratamiento quirúrgico. No hay evidencias de que infliximab empeore o provoque estenosis fibrosa. **Poblaciones especiales - Pacientes de edad avanzada (>65 años)** La incidencia de infecciones graves en pacientes de más de 65 años de edad tratados con infliximab fue mayor que en aquellos pacientes menores de 65 años de edad, algunos con un desenlace mortal. Se deberá prestar una atención especial al riesgo de infección al tratar a los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.8). - **Población pediátrica Infecciones** En los ensayos clínicos, las infecciones se han comunicado en una mayor proporción en pacientes pediátricos comparados con pacientes adultos (ver sección 4.8). **Vacunaciones** Se recomienda que los pacientes pediátricos lleven al día, siempre que sea posible, todas las vacunas correspondientes al calendario de vacunación actual antes de iniciar el tratamiento con Remsima. **Neoplasias y trastornos linfoproliferativos** Durante la fase postcomercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio de la terapia ≤ 18 años), incluyendo infliximab. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos se correspondían con distintas neoplasias incluidas neoplasias raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No puede excluirse el riesgo de desarrollo de neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF. Durante la fase postcomercialización se han notificado casos de linfomas de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con bloqueantes del TNF, incluido infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T hepatoesplénico, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente puede provocar la muerte. Casi todos los pacientes habían recibido un tratamiento con AZA o 6-MP concomitante o inmediatamente antes de un bloqueante del TNF. La gran mayoría de los casos con infliximab han ocurrido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayor parte de los casos se registraron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP con infliximab debe considerarse cuidadosamente. El riesgo de desarrollo de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con Remsima no puede excluirse (ver sección 4.8). **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** No se han realizado estudios de interacciones. En pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, hay indicios de que el uso concomitante de metotrexato y otros inmunomoduladores reducen la formación de anticuerpos frente a infliximab y aumenta las concentraciones plasmáticas de infliximab. Sin embargo, los resultados son inciertos por limitaciones en los métodos utilizados para el análisis sérico de infliximab y anticuerpos frente a infliximab. Los corticosteroides no parecen afectar la farmacocinética de infliximab de forma clínicamente relevante. No se recomienda la combinación de Remsima con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que Remsima, incluidas anakinra y abatacept (ver sección 4.4). No se recomienda la administración simultánea de vacunas de microorganismos vivos y Remsima. Tampoco se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes expuestos a infliximab en el útero durante al menos 6 meses después del nacimiento (ver sección 4.4). No se recomienda la administración simultánea de agentes infecciosos terapéuticos y Remsima (ver sección 4.4). **4.6 Fertilidad, emba-razo y lactancia Mujeres en edad fértil** Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticonceptivos adecuados para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento con Remsima. **Embarazo** La moderada cifra de embarazos expuestos a infliximab estudiados de forma prospectiva y con desenlace conocido (aproximadamente 450), incluyendo un número limitado de embarazos expuestos a infliximab durante el primer trimestre (aproximadamente 230), no indican efectos inesperados sobre el desenlace del embarazo. Debido a su inhibición del TNF α , la administración de infliximab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmunitaria normal en el recién nacido. En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo embrionario llevado a cabo en ratón que utiliza un anticuerpo análogo que selectivamente inhibe la actividad funcional del TNF α del ratón, no hubo indicación de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad (ver sección 5.3 de la FT extensa). La experiencia clínica disponible es muy limitada

para excluir un riesgo, y por lo tanto, no se recomienda la administración de infliximab durante el embarazo. Infliximab atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de los lactantes hasta 6 meses tras el nacimiento. Tras la exposición a infliximab en el útero, los lactantes pueden tener un mayor riesgo de infección, incluyendo infecciones diseminadas graves que pueden llegar a ser mortales. No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos (por ejemplo, la vacuna BCG) a los lactantes expuestos a infliximab en el útero durante al menos 6 meses tras el nacimiento (ver secciones 4.4 y 4.5). También se han notificado casos de agranulocitosis (ver sección 4.8). Lactancia Se desconoce si infliximab es excretado en la leche materna o si se absorbe sistémicamente después de la ingestión. Como las inmunoglobulinas humanas se excretan en la leche, las mujeres no deben dar el pecho durante al menos 6 meses después del tratamiento con Remsima. **Fertilidad** No hay datos preclínicos suficientes para formular conclusiones sobre los efectos de infliximab en la fertilidad y en la función reproductiva general (ver sección 5.3 de la FT extensa). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Remsima sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Pueden producirse mareos tras la administración de Remsima (ver sección 4.8). **4.8 Reacciones adversas Resumen del perfil de seguridad** En los ensayos clínicos, la reacción adversa al medicamento (RAM) más frecuente fue la infección del tracto respiratorio superior, que se produjo en el 25,3 % de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 16,5 % de los pacientes tratados con placebo. Las RAM más graves asociadas con el uso de bloqueantes del TNF notificadas con infliximab son reactivación del VHB, insuficiencia cardíaca congestiva, infecciones graves (como septicemia, infecciones oportunistas y tuberculosis), enfermedad del suero (reacciones de hipersensibilidad retardada), reacciones hematológicas, el lupus eritematoso sistémico/síndrome pseudolúpico, enfermedades desmielinizantes, acontecimientos hepatobiliares, linfoma, linfomas de células T hepatoesplénico (HSTCL), leucemia, carcinoma de células de Merkel, melanoma, neoplasias pediátricas, sarcoidosis/reacción similar a sarcoidosis, abscesos intestinales o perianales (en la enfermedad de Crohn), y reacciones graves a la perfusión (ver sección 4.4). **Tabla de reacciones adversas** En la Tabla 1 se enumeran las RAM basadas en los resultados de los ensayos clínicos así como las notificadas durante el periodo de postcomercialización, pudiendo alguna de ellas llegar a ser mortal. En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Infecciones e infecciones: *Muy frecuentes:* infección vírica (por ejemplo influenza, infección por herpes virus) *Frecuentes:* infecciones bacterianas (por ejemplo septicemia, celulitis, abscesos) *Poco frecuentes:* tuberculosis, infecciones fúngicas (por ejemplo candidiasis) *Raras:* meningitis, infecciones oportunistas (tales como infecciones fúngicas invasivas [neumocistosis, histoplasmosis, aspergilosis, coccidioidomicosis, criptococosis, blastomicosis], infecciones bacterianas [micobacterianas atípicas, listeriosis, salmonelosis] e micobacterianas atípicas, listeriosis, salmonelosis) *Frecuencia no conocida:* infección postvacunal (tras la exposición a infliximab en el útero)*.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos): *Raras:* Linfoma, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemia, melanoma, cáncer de cuello uterino. *Frecuencia no conocida:* Linfoma

de células T hepatoesplénico (principalmente en adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), carcinoma de células de Merkel **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** *Frecuentes:* Neutropenia, leucopenia, anemia, linfadenopatía *Poco frecuentes:* Trombocitopenia, linfopenia, linfocitosis *Raras:* Agranulocitosis (incluyendo lactantes expuestos a infliximab en el útero), púrpura trombótica trombocitopénica, pancitopenia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática **Trastornos del sistema inmunológico:** *Frecuentes:* Síntoma alérgico respiratorio *Poco frecuentes:* Reacción anafiláctica, síndromes pseudolúpicos, enfermedad del suero o reacción similar a la enfermedad del suero *Raras:* Shock anafiláctico, vasculitis, reacción similar a sarcoidosis **Trastornos psiquiátricos:** *Frecuentes:* Depresión, insomnio *Poco frecuentes:* Amnesia, agitación, confusión, somnolencia, nerviosismo *Raras:* Apatía **Trastorno del sistema nervioso:** *Muy frecuentes:* Cefaleas *Frecuentes:* Vértigo, mareo, hipoestesia, parestesia *Poco frecuentes:* Crisis convulsivas, neuropatías *Raras:* Miелitis transversa, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central (enfermedad similar a la esclerosis múltiple y la neuritis óptica), enfermedades desmielinizantes periféricas (como el síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuropatía motora multifocal) **Trastornos oculares:** *Frecuentes:* Conjuntivitis *Poco frecuentes:* Queratitis, edema periorbitario, orzuelo *Raros:* Endoftalmitis

Frecuencia no conocida: Pérdida visual transitoria ocurrida durante o en las dos horas después de la perfusión **Trastornos cardíacos:** *Frecuentes:* Taquicardia, palpitaciones *Poco frecuentes:* Fallo cardíaco (nuevo o empeoramiento), arritmia, síncope, bradicardia *Raros:* Cianosis, derrame pericárdico *Frecuencia no conocida:* Isquemia de miocardio/infarto de miocardio ocurrido durante o en las dos horas después de la perfusión. **Tanstrornos vasculares:** *Frecuentes:* Hipotensión, hipertensión, equimosis, sofocos, enrojecimiento facial *Poco frecuentes:* Isquemia periférica, tromboflebitis, hematoma *Raros:* Insuficiencia circulatoria, petequias, vasoespasm

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: *Muy frecuentes:* Infección del tracto respiratorio superior, sinusitis *Frecuentes:* Infección del tracto respiratorio inferior (por ejemplo bronquitis, neumonía), disnea, epistaxis *Poco frecuentes:* Edema pulmonar, broncoespasmo, pleuresia, derrame pleural *Raros:* Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo enfermedad de progresión rápida, fibrosis pulmonar y neumonitis **Trastornos gastrointestinales:** *Muy frecuentes:* Dolor abdominal, náusea *Frecuentes:* Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dispepsia, reflujo gastroesofágico, estreñimiento *Poco frecuentes:* Perforación intestinal, estenosis intestinal, diverticulitis, pancreatitis, queratitis **Trasrornos hepatobiliares:** *Frecuentes:* Función hepática anormal, elevación de transaminasas *Poco frecuentes:* Hepatitis, daño hepatocelular, colelstitis *Raros:* Hepatitis autoinmune, ictericia *Frecuencia no conocida:* Fallo hepático **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** *Frecuentes:* Nueva aparición o empeoramiento de psoriasis, incluyendo psoriasis pustular (principalmente palmar y plantar), urticaria, erupción, prurito, hiperhidrosis, sequedad cutánea, dermatitis fúngica, eczema, alopecia *Poco frecuentes:* Erupción vesicular, onicomiosis, seborrea, rosácea, papiloma cutáneo, hiperqueratosis, pigmentación anormal de la piel *Raros:* Necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, furunculosis *Frecuencia no conocida:* Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis **Trastornos musculoesqueléticos**

y del tejido conjuntivo: *Frecuentes:* Artralgias, mialgia, dolor de espalda **Trasrornos renales y urinarios:** *Frecuentes:* Infección del tracto urinario *Poco frecuentes:* Pielonefritis **Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** *Poco frecuentes:* Vaginitis **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** *Muy frecuentes:* Reacción relacionada con la perfusión, dolor *Frecuentes:* Dolor torácico, fatiga, fiebre, reacción en el punto de inyección, escalofríos, edema *Poco frecuentes:* Alteraciones en la cicatrización *Raros:* Lesión granulomatosa **Exploraciones complementarias:** *Poco frecuentes:* Autoanticuerpos positivos *Raras:* Alteraciones del complemento. (*)

incluyendo tuberculosis bovina (infección diseminada por BCG), ver sección 4.4. **Reacciones relacionadas con la perfusión:** En los ensayos clínicos se definió una reacción relacionada con la perfusión como cualquier acontecimiento adverso que se produjera durante una perfusión o en 1 hora después de la perfusión. En los ensayos clínicos en Fase III, el 18 % de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 5 % de los pacientes tratados con placebo experimentaron una reacción relacionada con la perfusión. En general, una mayor proporción de pacientes que recibieron infliximab en monoterapia experimentaron una reacción relacionada con la perfusión en comparación con los pacientes que recibieron infliximab con inmunomoduladores concomitantes. Aproximadamente el 3 % de los pacientes interrumpió el tratamiento por reacciones relacionadas con la perfusión y todos los pacientes se recuperaron con o sin necesidad de tratamiento. De los pacientes tratados con infliximab que tuvieron una reacción a la perfusión durante el periodo de inducción, hasta la semana 6, el 27 % experimentaron una reacción a la perfusión durante el periodo de mantenimiento, de la semana 7 a la semana 54. De los pacientes que no tuvieron una reacción a la perfusión durante el periodo de inducción, el 9 % experimentaron una reacción a la perfusión durante el periodo de mantenimiento. En un ensayo clínico en pacientes con artritis reumatoide (ASPIRE), las tres primeras perfusiones fueron administradas durante 2 horas. Se permitió reducir la duración de las perfusiones posteriores a no menos de 40 minutos en pacientes que no experimentaron reacciones graves a la perfusión. En este ensayo, el sesenta y seis por ciento de los pacientes (686 de un total de 1.040) recibieron al menos una perfusión de duración reducida de 90 minutos o menos, y el 44 % de los pacientes (454 de un total de 1.040) recibieron al menos una perfusión de duración reducida de 60 minutos o menos. De los pacientes tratados con infliximab que recibieron al menos una perfusión de duración reducida, se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 15 % de los pacientes y reacciones graves a la perfusión en el 0,4 % de los pacientes. En un ensayo clínico en pacientes con enfermedad de Crohn (SONIC), las reacciones relacionadas con la perfusión se produjeron en el 16,6 % (27/163) de los pacientes que recibieron infliximab en monoterapia, en el 5 % (9/179) de los pacientes que recibieron infliximab en combinación con AZA, y en el 5,6 % (9/161) de los pacientes que recibieron AZA en monoterapia. Se produjo una reacción grave a la perfusión (<1 % en un paciente que recibía infliximab en monoterapia. En la experiencia postcomercialización, los casos de reacciones anafilácticas, incluido el edema laríngeo/faríngeo y el broncoespasmo severo, y las crisis convulsivas se han asociado con la administración de infliximab. También se han notificado casos extremadamente raros de pérdida visual transitoria e isquemia/infarto de miocardio ocurridos durante o en las dos horas después de la perfusión de infliximab (ver sección 4.4). **Reacciones a la perfusión tras la readministración de infliximab:** Se diseñó un ensayo clínico en pacientes con psoriasis de moderada a grave para evaluar la eficacia y seguridad de una terapia de mantenimiento a largo plazo frente a la readministración con un régimen de inducción de infliximab (máximo cuatro infusiones en las semanas 0, 2, 6 y 14) tras una exacerbación de la enfermedad. Los pacientes no recibieron ninguna terapia inmunosupresora concomitante. En el brazo de readministración, el 4 % de los pacientes (8/219) experimentaron una reacción grave a la perfusión frente a <1 % (1/222) en terapia de mantenimiento. La mayoría de las reacciones graves a la perfusión ocurrieron en la semana 2, durante la segunda perfusión. El intervalo entre la última dosis de mantenimiento y la primera dosis de una nueva inducción osciló entre 35-231 días. Los síntomas incluyeron, aunque no se limitaron a, disnea, urticaria, edema facial e hipotensión. En todos los casos, se suspendió la administración de infliximab y/o se inició otro tratamiento con una total resolución de los signos y síntomas. **Hipersensibilidad tardía:** En ensayos clínicos, las reacciones de hipersensibilidad tardía han sido poco frecuentes y se han producido tras intervalos libres de infliximab menores de 1 año. En los estudios en psoriasis, las reacciones de hipersensibilidad tardía se produjeron temprano en el curso de tratamiento. Los signos y síntomas incluyeron mialgia y/o artralgias con fiebre y/o rash, y algunos pacientes experimentaron prurito, edema facial, de la mano o labial, disfagia, urticaria, dolor de garganta y cefalea. No existen suficientes datos sobre la incidencia de reacciones de hipersensibilidad tardía tras intervalos libres de infliximab de más de 1 año, pero datos limitados de los ensayos clínicos sugieren un incremento del riesgo de hipersensibilidad tardía a medida que aumenta el intervalo libre de infliximab (ver sección 4.4). En un ensayo clínico de 1 año de duración con perfusiones repetidas en pacientes con enfermedad de Crohn (estudio ACCENT I), la incidencia de reacciones de tipo enfermedad del suero fue del 2,4 %. **Inmunogenicidad:** Los pacientes que desarrollaron anticuerpos frente a infliximab tuvieron más probabilidades (aproximadamente 2-3 veces) de desarrollar reacciones relacionadas con la perfusión. El empleo concomitante de agentes inmunosupresores pareció reducir la frecuencia de reacciones relacionadas con la perfusión. En ensayos clínicos que emplean dosis únicas y múltiples de infliximab en intervalos de 1 a 20 mg/kg, los anticuerpos frente a infliximab se detectaron en el 14 % de los pacientes con alguna terapia inmunosupresora y en el 24 % de los pacientes sin terapia inmunosupresora. En pacientes con artritis reumatoide que recibieron las dosis recomendadas de tratamiento de repetición con metotrexato, el 8 % de los pacientes desarrollaron anticuerpos frente a infliximab. En los pacientes con artritis psoriásica que recibieron 5 mg/kg con y sin metotrexato, se produjeron anticuerpos en el 15 % de todos los pacientes (se produjeron anticuerpos en el 4 % de los pacientes que recibieron metotrexato y en el 26 % de los pacientes que no recibieron metotrexato al comienzo del tratamiento). En los pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron tratamiento de mantenimiento, se produjeron anticuerpos frente a infliximab en el 3,3 % de los pacientes que recibieron inmunosupresores y en el 13,3 % de los pacientes que no recibieron inmunosupresores. La incidencia de anticuerpos se multiplicó por 2-3 veces en pacientes tratados episódicamente. Debido a limitaciones metodológicas, un análisis negativo no excluyó la presencia de anticuerpos frente a infliximab. En algunos pacientes que desarrollaron títulos altos de anticuerpos frente a infliximab se evidenció una reducción de la eficacia. En pacientes con psoriasis tratados con infliximab en régimen de mantenimiento con ausencia de inmunomoduladores concomitantes, aproximadamente el 28 % desarrolló anticuerpos frente a infliximab (ver sección 4.4 "Reacciones a la perfusión e hipersensibilidad"). **Infecciones:** En pacientes tratados con infliximab se han observado tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida septicemia y neumonía, fúngicas invasivas, víricas, y otras infecciones oportunistas. Algunas de estas infecciones han tenido desenlace mortal; las infecciones oportunistas notificadas con mayor frecuencia con un índice de mortalidad >5 % incluyen neumocistosis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis (ver sección 4.4). En ensayos clínicos, un 36 % de los pacientes tratados con infliximab fueron tratados por infecciones en comparación con un 25 % de los pacientes tratados con placebo. En ensayos clínicos en artritis reumatoide, la incidencia de infecciones graves, incluida neumonía, fue superior en pacientes tratados con infliximab más metotrexato que en los tratados solamente con metotrexato especialmente a dosis de 6 mg/kg o superiores (ver sección 4.4). En las notificaciones espontáneas de postcomercialización, las infecciones son los acontecimientos adversos graves más frecuentes. Algunos de los casos han tenido unas consecuencias mortales. Casi el 50 % de las muertes notificadas se han asociado a infección. Se han notificado (ver sección 4.4) casos de tuberculosis, algunas veces mortal, incluyendo tuberculosis miliar y tuberculosis con localización extrapulmonar. **Neoplasias y alteraciones linfoproliferativas:** En ensayos clínicos con infliximab en los que se trataron 5.780 pacientes, que representaban 5.494 años-paciente, se detectaron 5 casos de linfomas y 26 neoplasias que no fueron linfoma, en comparación con ningún linfoma y 1 neoplasia que no fue linfoma, detectados entre los 1.600 pacientes tratados con placebo, representando 941 años-paciente. En el seguimiento de la seguridad a largo plazo en los ensayos clínicos con infliximab, de hasta 5 años, representando 6.234 años-paciente (3.210 pacientes), se notificaron 5 casos de linfoma y 38 casos de neoplasias que no fueron linfoma. Se han notificado casos de neoplasias, incluidos linfomas, en la fase postcomercialización (ver sección 4.4). En un ensayo clínico preliminar que incluía pacientes con EPOC, de moderada a severa, que eran fumadores habituales o antiguos fumadores, se trataron 157 pacientes adultos con infliximab a dosis similares a las utilizadas en artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. Nueve de estos pacientes desarrollaron neoplasias, incluido 1 linfoma. La duración media de seguimiento fue de 0,8 años (incidencia 5,7 % [IC del 95 % 2,65 % - 10,6 %]). Se notificó una neoplasia entre 77 pacientes control (duración media de seguimiento 0,8 años; incidencia 1,3 % [IC del 95 % 0,03 % - 7,0 %]). La mayoría de las neoplasias se desarrollaron en el pulmón o en cabeza y cuello. Un estudio

retrospectivo de cohorte de base poblacional encontró una incidencia mayor de cáncer de cuello uterino en mujeres con artritis reumatoide tratadas con infliximab en comparación con pacientes que carecían de antecedentes de tratamiento biológico o con la población en general, incluyendo aquellas mayores de 60 años (ver sección 4.4). Además, se han notificado en la fase de postcomercialización casos raros de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con infliximab que en su gran mayoría ocurrieron en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, y la mayor parte fueron adolescentes o adultos jóvenes (ver sección 4.4). **Insuficiencia cardíaca:** En un estudio en Fase II enfocado a evaluar infliximab en la insuficiencia cardíaca congestiva, se observó en pacientes tratados con infliximab una mayor incidencia de mortalidad debida al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, especialmente en aquellos tratados con la dosis más alta de 10 mg/kg (esto es, dos veces la dosis máxima aprobada). En este ensayo 150 pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de grado III-IV según la clasificación NYHA (fracción de eyección ventricular izquierda $\leq 35\%$) fueron tratados con 3 perfusiones de infliximab 5 mg/kg, 10 mg/kg o placebo durante 6 semanas. A las 38 semanas, 9 de 101 pacientes tratados con infliximab (2 a 5 mg/kg y 7 a 10 mg/kg) murieron en comparación con una muerte de entre 49 pacientes tratados con placebo. En pacientes tratados con infliximab ha habido notificaciones postcomercialización de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, con y sin factores precipitantes identificables. También ha habido notificaciones postcomercialización raras de insuficiencia cardíaca de nueva aparición, incluyendo insuficiencia cardíaca en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida. Algunos de estos pacientes eran menores de 50 años de edad. **Acontecimientos hepatobiliares:** En ensayos clínicos, se han observado elevaciones leves o moderadas de ALT y AST en pacientes que recibían infliximab, sin progresión a daño hepático severo. Se han observado elevaciones de ALT $\geq 5 \times$ Límite Superior de la Normalidad (LSN) (ver tabla 2). Se observaron elevaciones de aminotransferasas (ALT más frecuente que AST) en mayor proporción en pacientes que recibieron infliximab que en controles, tanto cuando se administró infliximab en monoterapia como cuando se utilizó en combinación con otros agentes inmunosupresores. La mayoría de las alteraciones de las aminotransferasas fueron pasajeras; no obstante, un pequeño número de pacientes experimentó elevaciones más prolongadas. En general, los pacientes que desarrollaron elevaciones de ALT y AST fueron asintomáticos, y las alteraciones disminuyeron o desaparecieron, tanto con una continuación o interrupción del tratamiento con infliximab, como modificando la terapia concomitante. Durante la vigilancia postcomercialización, se han notificado casos muy raros de ictericia y hepatitis, algunos con características de hepatitis autoinmune, en pacientes que recibieron infliximab (ver sección 4.4). **Anticuerpos antinucleares (ANA)/Anticuerpos anti ADN bicatenario (dsDNA):** En ensayos clínicos aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con infliximab que fueron negativos para ANA en la visita basal desarrollaron positividad para ANA durante el estudio en comparación con aproximadamente una quinta parte de los pacientes tratados con placebo. Se detectaron anticuerpos anti-dsDNA por primera vez en aproximadamente el 17 % de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 0 % de los pacientes tratados con placebo. En la última evaluación, el 57 % de los pacientes tratados con infliximab permaneció positivo para anti-dsDNA. Los casos de lupus y pseudolupus, sin embargo, siguen siendo poco frecuentes (ver sección 4.4). **Población pediátrica. Pacientes con artritis reumatoide juvenil:** Se estudió infliximab en un ensayo clínico con 120 pacientes (intervalo de edad: 4-17 años) con artritis reumatoide juvenil activa a pesar de estar en tratamiento con metotrexato. Los pacientes recibieron 3 o 6 mg/kg de infliximab como régimen de inducción de 3 dosis (semanas 0, 2, 6 o semanas 14, 16, 20 respectivamente) seguido de terapia de mantenimiento cada 8 semanas, en combinación con metotrexato. **Reacciones a la perfusión** Las reacciones a la perfusión se produjeron en el 35 % de los pacientes con artritis reumatoide juvenil que recibieron 3 mg/kg en comparación con el 17,5 % de los pacientes que recibieron 6 mg/kg. En el grupo de 3 mg/kg de infliximab, 4 de un total de 60 pacientes presentaron reacciones graves a la perfusión y 3 pacientes notificaron una posible reacción anafiláctica (2 de ellas figuraron entre las reacciones graves a la perfusión). En el grupo de 6 mg/kg, 2 de un total de 57 pacientes presentaron reacción grave a la perfusión, uno de los cuales presentó una posible reacción anafiláctica (ver sección 4.4). **Inmunogenicidad** Se desarrollaron anticuerpos frente a infliximab en el 38 % de los pacientes que recibieron 3 mg/kg en comparación con el 12 % de los pacientes que recibieron 6 mg/kg. Los títulos de anticuerpos fueron notablemente superiores para el grupo de 3 mg/kg en comparación con el grupo de 6 mg/kg. **Infecciones** Se produjeron infecciones en el 68 % (41/60) de los niños que recibieron 3 mg/kg a lo largo de 52 semanas, en el 65 % (37/57) de los niños que recibieron 6 mg/kg de infliximab durante 38 semanas y en el 47 % (28/60) de los niños que recibieron placebo a lo largo de 14 semanas (ver sección 4.4). **Pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn:** Las siguientes reacciones adversas se notificaron más frecuentemente en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn que participaron en el ensayo REACH (ver sección 5.1 de la FT extensa) que en pacientes adultos con enfermedad de Crohn: anemia (10,7 %), sangre en heces (9,7 %), leucopenia (8,7 %), enrojecimiento facial (8,7 %), infección vírica (7,8 %), neutropenia (6,8 %), fractura ósea (6,8 %), infección bacteriana (5,8 %) y reacción alérgica en el tracto respiratorio (5,8 %). A continuación se comentan otras consideraciones especiales. **Reacciones relacionadas con la perfusión** En REACH, el 17,5 % de los pacientes aleatorizados experimentaron 1 o más reacciones a la perfusión. No se produjeron reacciones a la perfusión graves, y 2 pacientes del ensayo REACH presentaron reacciones anafilácticas que no fueron graves. **Inmunogenicidad** Se detectaron anticuerpos frente a infliximab en 3 (2,9 %) pacientes pediátricos. **Infecciones** En el ensayo REACH, se notificaron infecciones en el 56,3 % de los pacientes aleatorizados tratados con infliximab. Las infecciones se notificaron más frecuentemente en los pacientes que recibieron perfusiones cada 8 semanas que en los que recibieron perfusiones cada 12 semanas (73,6 % y 38,0%, respectivamente), mientras que las infecciones graves se notificaron en 3 pacientes del grupo de tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas y en 4 pacientes del grupo de tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas. Las infecciones notificadas más frecuentemente fueron infección del tracto respiratorio superior y faringitis, y la infección grave notificada más frecuentemente fue el absceso. Se notificaron tres casos de neumonía (1 grave) y 2 casos de herpes zoster (ninguno fue grave). **Pacientes pediátricos con colitis ulcerosa:** En general, las reacciones adversas notificadas en los ensayos de colitis ulcerosa en pediatría (C0168T72) y en los estudios de colitis ulcerosa en adultos (ACT 1 y ACT 2) fueron generalmente coincidentes. En C0168T72, las reacciones adversas más frecuentes fueron infección del tracto respiratorio superior, faringitis, dolor abdominal, fiebre y cefalea. La reacción adversa más frecuente fue empeoramiento de la colitis ulcerosa, cuya incidencia fue mayor en pacientes con una pauta de administración cada 12 semanas frente a la pauta de administración cada 8 semanas. **Reacciones relacionadas con la perfusión** En total, 8 (13,3 %) de 60 pacientes tratados experimentaron una o más reacciones a la perfusión, con 4 de 22 (18,2 %) del grupo de tratamiento cada 8 semanas y 3 de 23 (13,0 %) del grupo de tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas. No se notificaron reacciones graves a la perfusión. Todas las reacciones a la perfusión fueron de intensidad leve o moderada. **Inmunogenicidad** Se detectaron anticuerpos frente a infliximab en 4 (7,7 %) pacientes hasta la semana 54. **Infecciones** Se notificaron reacciones en 31 (51,7 %) de 60 pacientes tratados en C0168T72 y 22 (36,7 %) requirieron tratamiento antimicrobiano oral o parenteral. El porcentaje de pacientes con infecciones en C0168T72 fue similar al estudio (REACH) de la enfermedad de Crohn en pediatría pero mayor que el porcentaje en los estudios de colitis ulcerosa en adultos (ACT 1 y ACT 2). La incidencia general de infecciones en C0168T72 fue 13/22 (59 %) en el grupo de tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas y 14/23 (60,9 %) en el grupo de tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas. Las infecciones del sistema respiratorio notificadas más frecuentemente fueron infección del tracto respiratorio superior (7/60 [12 %]) y faringitis (5/60 [8 %]). Se notificaron infecciones graves en 12 % (7/60) de todos los pacientes tratados. En este estudio, hubo más pacientes en el grupo de edad entre 12 y 17 años que en el grupo de edad entre 6 y 11 años (45/60 [75,0 %]) frente a 15/60 [25,0 %]). Siendo el número de pacientes en cada subgrupo demasiado pequeño para sacar cualquier conclusión definitiva sobre el efecto de la edad en los acontecimientos de seguridad, hubo un porcentaje mayor de pacientes con acontecimientos adversos graves e interrupción del tratamiento debido a acontecimientos adversos en el grupo de edad menor que en el grupo de edad mayor. Si bien el porcentaje de pacientes con infecciones fue también mayor en el grupo de edad menor, en el caso de las infecciones graves, el porcentaje fue similar en los dos grupos de edad. En general, los porcentajes de acontecimientos adversos y reacciones a la perfusión fueron similares en los grupos de edad entre 6 y 11 y entre 12 y 17 años. **Experiencia postcomercialización** Las reacciones adversas graves y espontáneas de la fase de postcomercialización con infliximab en la población pediátrica han incluido neoplasias, incluidos linfomas de células T hepatoesplénicos, alteraciones pasajeras en las enzimas hepáticas, síndromes pseudolúpicos y positividad a anticuerpos (ver secciones 4.4 y 4.8). **Información adicional sobre poblaciones especiales** **Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)** En los ensayos clínicos de artritis reumatoide, la incidencia de infecciones graves fue mayor en pacientes de más de 65 años tratados con infliximab y metotrexato (11,3 %) que en los pacientes menores de 65 años de edad (4,6 %). En los pacientes tratados con metotrexato solo, la incidencia de infecciones graves fue del 5,2 % en pacientes mayores de 65 años frente al 2,7 % en pacientes menores de 65 años (ver sección 4.4). **Notificación de sospechas de reacciones adversas** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es. **4.9 Sobredosis** No se han notificado casos de sobredosis. Se han administrado dosis únicas de hasta 20 mg/kg sin efectos tóxicos. **5. DATOS FARMACÉUTICOS 5.1 Lista de excipientes** Sacarosa, polisorbato 80, dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, hidrogenofosfato de sodio dihidrato. **5.2 Incompatibilidades** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **5.3 Período de validez** 60 meses. Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de la solución reconstituida durante 24 horas a 25°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto deberá usarse tan pronto como sea posible pero dentro de las 3 horas de la reconstitución y dilución. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación antes de su utilización son responsabilidad del usuario y no deberán sobrepasar 24 horas a 2°C -8 °C. **5.4 Precauciones especiales de conservación** Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 5.3. **5.5 Naturaleza y contenido del envase** Vial de vidrio Tipo 1 con un tapón de goma (butilo) y un cierre de aluminio con un disco extraíble. Remsima está disponible en envases con 1 vial. **5.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones** 1. Es necesario calcular la dosis y el número de viales de Remsima. Cada vial de Remsima contiene 100 mg de infliximab. También es preciso calcular el volumen total de solución reconstituida de Remsima necesario. 2. En condiciones asépticas, se debe reconstituir cada vial de Remsima con 10 ml de agua para preparaciones inyectables, utilizando una jeringa equipada con una aguja de calibre 21 (0,8 mm) o menor. Es preciso retirar el tapón extraíble del vial y limpiar la parte superior con una torunda de algodón empapada en alcohol al 70 %. Se debe insertar la aguja de la jeringa en el vial en el centro del tapón de goma y dirigir el agua para preparaciones inyectables hacia la pared de vidrio del vial. La solución debe removerse con suavidad mediante un movimiento rotatorio del vial para disolver el polvo. Debe evitarse la agitación prolongada o vigorosa. EL VIAL NO DEBE AGITARSE. Es posible que durante la reconstitución se forme espuma en la solución. La solución reconstituida debe reposar durante 5 minutos. La solución debe ser de incolora a amarillo claro y opalescente. En la solución pueden aparecer unas finas partículas translúcidas, ya que infliximab es una proteína. La solución no debe utilizarse si presenta partículas opacas, alteración del color u otras partículas extrañas. 3. El volumen de solución reconstituida de Remsima necesario debe diluirse hasta 250 ml con solución para perfusión 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico. Esto puede realizarse extrayendo del frasco de vidrio o de la bolsa de perfusión de 250 ml un volumen de la solución para perfusión 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico igual al volumen de Remsima reconstituido. El volumen de solución reconstituida de Remsima necesario debe añadirse lentamente al frasco o bolsa de perfusión de 250 ml y mezclarse suavemente. 4. La solución para perfusión intravenosa debe administrarse durante un período no inferior al tiempo de perfusión recomendado (ver sección 4.2). Debe usarse sólo un equipo para perfusión con un filtro de entrada de baja afinidad a proteínas, no pirogénico y estéril (tamaño del poro 1,2 micrómetros o menor). Como no incluye conservantes, se recomienda que la administración de la solución para perfusión intravenosa se comience lo antes posible y dentro de las 3 horas de la reconstitución y dilución. Cuando la reconstitución y dilución se realizan bajo condiciones asépticas, la solución para perfusión de Remsima se puede utilizar dentro de las 24 horas si se conserva entre 2 °C y 8 °C. Las porciones no utilizadas de solución para perfusión intravenosa no deben conservarse para su reutilización. 5. Antes de su administración, Remsima se debe inspeccionar visualmente en cuanto a partículas o alteración del color. No debe utilizarse si se observan partículas opacas visibles, alteración del color o partículas extrañas. 6. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Celltrion Healthcare Hungary Kft., 1051 Budapest, Bajcsy-Zsilinszky út 12., 4. em. 410. Hungría **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/113/853/001 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Fecha de la primera autorización: 10/septiembre/2013 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>. **PRESENTACIONES DEL PRODUCTO Y PRECIO RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN** Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso hospitalario. Incluido en la oferta del SNS. Para más información, consultar la Ficha Técnica completa del producto.

Casos Clínicos

Experiencia en el uso de canakinumab en el Síndrome de Activación Macrofágica: a propósito de un caso

Rev. OFIL 2017, 27;1:96-98

Fecha de recepción: 22/12/2015 - Fecha de aceptación: 27/10/2016

CARO-TELLER JM, ALIOTO D, SERRANO-GARROTE O, FERRARI-PIQUERO JM
Hospital Universitario 12 de Octubre. Servicio de Farmacia. Madrid (España)

INTRODUCCIÓN

La Artritis Idiopática Juvenil Sistémica (AIJS) es una enfermedad inflamatoria reumatológica de origen desconocido que forma parte de un grupo heterogéneo de enfermedades agrupadas bajo el término de Artritis Idiopática Juvenil (AIJ). Supone el 10-20% de los casos de AIJ y es considerada el subtipo de peor pronóstico, ya que dos tercios de la mortalidad de la AIJ se debe a la AIJS^{1,2}.

Los signos y síntomas articulares son las manifestaciones clínicas más típicas. Como manifestaciones extrarticulares se encuentran: exantema evanescente eritematoso, fiebre persistente, linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia y anemia. Dichas manifestaciones sistémicas complican la realización de un diagnóstico precoz obligando a realizar al equipo clínico un exhaustivo diagnóstico diferencial³.

El 5-8% de los niños con AIJS desarrollarán Síndrome de Activación Macrofágica (SAM)⁴. Se trata de una complicación grave con una mortalidad del 8-20%^{5,6}, que debe tratarse urgentemente. Se caracteriza por sangrado espontáneo, fiebre persistente, erupción cutánea, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, ictericia y manifestaciones neurológicas como convulsiones o letargo. En los casos más graves puede instaurarse una coagulopatía intravascular diseminada, fallo multiorgánico y coma. Las pruebas de laboratorio revelan pancitopenia, elevación de las enzimas hepáticas, hiperferritinemia, descenso de la velocidad de sedimentación globular en asociación con hipofibrinogenemia por coagulopatía de consumo. La presencia de hemofagocitosis por numerosos macrófagos en el aspirado de médula ósea en ausencia de malignidad es sugerente de SAM⁶. El tratamiento clásico de SAM secundario a AIJS consiste en bolos de corticoides que pueden asociarse con ciclosporina, mitigando así la tormenta de citocinas que se produce⁷. En los casos más graves,

dada la evidencia disponible, la utilización de un esquema basado en dexametasona, ciclosporina y etóposido durante 8 semanas (protocolo HLH-2004), se convierte en una buena alternativa pese a los riesgos asociados a su uso⁸.

El tratamiento estándar de la AIJS se basa en combinaciones de AINEs, glucocorticoides y metotrexato. El uso de fármacos biológicos modificadores de la enfermedad estaría relegado a casos refractarios al tratamiento estándar. Tocilizumab (anticuerpo monoclonal anti IL-6) y canakinumab (anticuerpo monoclonal anti IL-1) son los únicos fármacos biológicos indicados para el tratamiento de esta enfermedad⁹. Canakinumab está indicado para aquellos casos de AIJS mayores de 2 años sin adecuada respuesta al tratamiento previo con AINEs y corticoides sistémicos¹⁰, pero debido a su elevado coste y a la escasa experiencia de uso, suele posicionarse como última línea de tratamiento en casos graves y refractarios a tratamientos convencionales previa valoración individualizada.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Niña de 8 años que ingresó por sospecha de Síndrome Hemofagocítico. Como principales signos y síntomas presentaba fiebre persistente, exantema generalizado, hiperferritinemia, hipertransaminasemia, reactantes de fase aguda (RFA) disminuidos y organomegalia. Se realizó una biopsia de médula ósea en la que hubo evidencia de hemofagocitosis.

Ante el diagnóstico de SAM inducido por AIJS de simultáneo debut, la paciente fue tratada con tres pulsos de metilprednisolona (30 mg/kg/día) y ciclosporina (2 mg/kg/día). Sus síntomas y signos clínicos empeoraron progresivamente desarrollando fallo multiorgánico, derrame pleural y cuadro hemorrágico por lo que requirió ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Correspondencia:

José Manuel Caro-Teller
Hospital Universitario 12 de Octubre
(Servicio de Farmacia)
Avenida de Córdoba, s/n
28041 Madrid
Correo electrónico: josemanuel.car@hotmail.com

Ante la gravedad del caso, se inició el protocolo HLH-2004. Por la refractariedad a corticoides mostrada previamente, se añadió anakinra al tratamiento (6 mg/kg/día), que fue suspendido tras 4 semanas por falta de eficacia (aumento de RFA y persistente colestasis, anemia, neutropenia y trombopenia) y mala tolerabilidad (extremas reacciones infusionales). Al finalizar el protocolo de tratamiento, se logró resolución de la situación con normalización de los parámetros analíticos exceptuando los RFA.

Dada la mejoría clínica la paciente fue dada de alta, pero la elevación sostenida de los RFA llevó a iniciar tratamiento con tocilizumab (8 mg/kg bisemanal) de forma ambulatoria. Con la infusión del quinto ciclo, la paciente desarrolló pápulas no pruriginosas en antebrazos y tronco. Previo a la sexta infusión de tocilizumab, recibió premedicación (dexclorfeniramina y paracetamol) presentando aún así un cuadro de eritema generalizado, broncoespasmo e hipotensión que precisó la administración de adrenalina, esteroides y salbutamol. Visto el beneficio clínico, se planteó realizar un protocolo de desensibilización con tocilizumab pero ante la disponibilidad de canakinumab, el equipo clínico decidió solicitar la autorización de uso como tratamiento alternativo. Pese a no tratarse de un uso compasivo, la Dirección Médica del Hospital solicitó al Centro de Información del Medicamento (Servicio de Farmacia) una valoración del caso. Tras evaluación se decidió realizar un informe favorable calificando como positivo el balance beneficio-riesgo, teniendo en cuenta la ausencia de tratamientos disponibles.

Se inició canakinumab subcutáneo (150 mg cada 28 días) y tras recibir sin incidencias dos ciclos, se objetivó en consulta que la paciente se encontraba afebril, asintomática, sin signos

de rash, artralgias ni hepatomegalia. Dada su buena evolución se suspendió el tratamiento con corticoides y ciclosporina. Dos meses después, coincidiendo con la cuarta dosis de canakinumab, se resolvió el cuadro cushingoide y se confirmó la ausencia duradera de síntomas indicativos de enfermedad. La paciente comenzó paulatinamente a realizar sus actividades habituales y volvió al colegio.

El tratamiento con canakinumab se suspendió con su quinta dosis en vista a su buena situación clínica. Tras dieciocho meses de seguimiento, se mantuvo en remisión completa sin brotes y sin precisar tratamiento farmacológico.

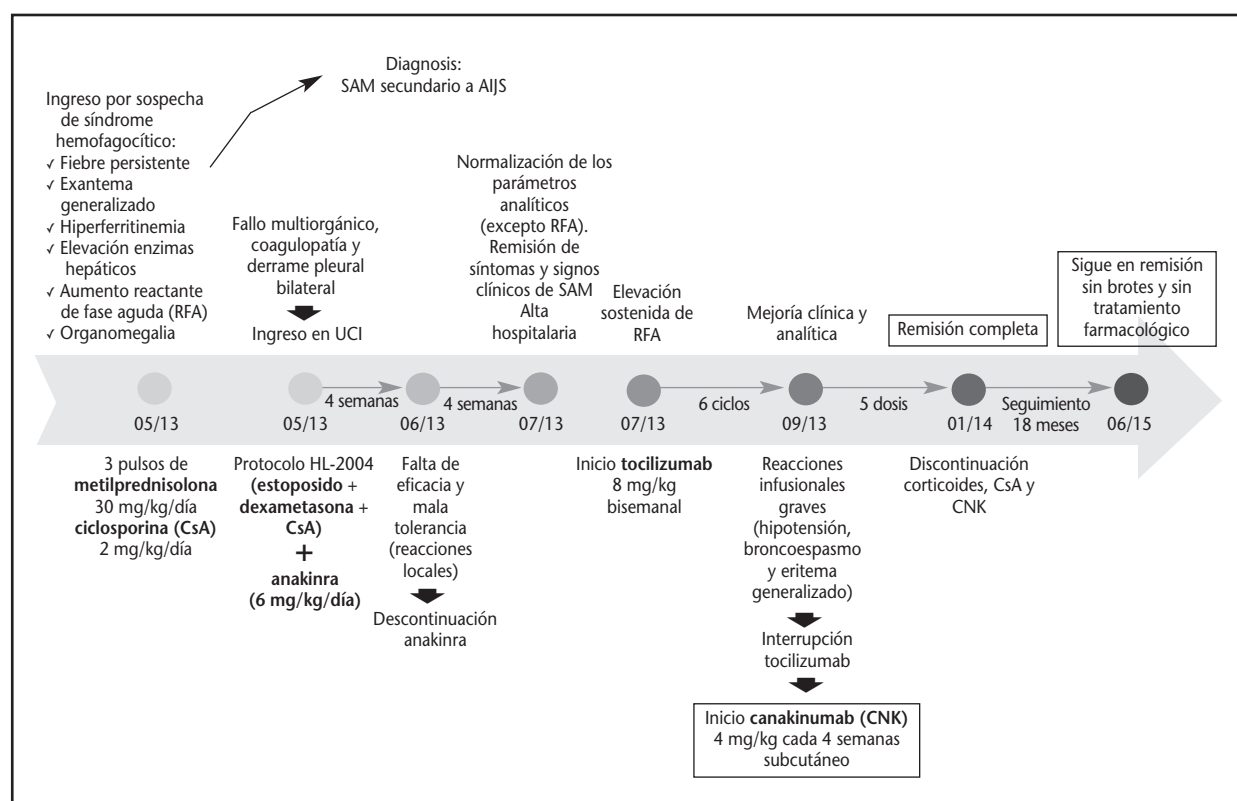
COMENTARIO

El SAM es una complicación potencialmente mortal que puede desarrollarse en pacientes con AIJS. En los casos más graves como el presentado, está justificado el tratamiento con ciclosporina y etopósido, aunque la evidencia de uso sea limitada por ser una patología infrecuente⁸.

Con respecto a la terapia biológica en AIJS, no hay establecido un posicionamiento claro. La utilización de anakinra pese a no tener la indicación aprobada, se basó en presentar un mecanismo de acción muy similar a canakinumab (neutraliza la actividad biológica de la IL-1). Se decidió utilizar tocilizumab previo a canakinumab por ser un fármaco con amplia experiencia de uso.

El posicionamiento favorable del equipo médico y del Servicio de Farmacia a utilizar canakinumab fue decisivo, obteniéndose resultados satisfactorios en cuanto a efectividad y resolviéndose las complicaciones de una enfermedad refractaria a múltiples tratamientos. En cuanto a seguridad, canakinumab fue bien tolerado no apareciendo ninguna de las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos.

Figura 1
Diagrama temporal de los acontecimientos clínicos y de los tratamientos farmacológicos



Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schneider R, Laxer RM. Systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1998; 12:245-71.
2. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2011;377(9783):2138-49.
3. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007;369(9563):767-78.
4. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Besana C, Foti T, Ruperto N, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr*. 2005; 146(5):598-604.
5. Minoia F, Davì S, Horne A, Demirkaya E, Bovis F, Li C, et al. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(11):3160-9.
6. Stephan JL, Kone-Paut I, Galambrun C, Mouy R, Bader-Meunier B, Prieur AM. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients. *Rheumatology*. 2001;40(11):1285-92.
7. Ravelli A, Grom AA, Behrens EM, Cron RQ. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. *Genes Immun*. 2012;13(4):289-98.
8. Henter JL, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(2):124-31.
9. NICE evidence summary: new medicine ESNM36. Systemic juvenile idiopathic arthritis:canakinumab. [Acceso Octubre 2016]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/advice/esnm36/chapter/key-points-from-the-evidence>.
10. Ficha técnica de Ilaris®. [Acceso Octubre 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001109/WC500031680.pdf.

Carta al Director

Intervenção farmacêutica na reconciliação terapêutica em doentes com diabetes mellitus

Rev. OFIL 2017, 27;1:99-100

Fecha de recepción: 20/07/2016 - Fecha de aceptación: 25/07/2016

TOMÁS M¹, VIEIRA M¹, RTS ARAUJO A², MORGADO M³

1 Mestre em Ciências Farmacêuticas. Faculdade de Ciências da Saúde. Universidade da Beira Interior. Covilhã (Portugal)

2 Doutor em Ciências Farmacêuticas. Escola Superior de Saúde. Instituto Politécnico da Guarda. Guarda (Portugal)

3 Licenciado em Ciências Farmacêuticas. Mestre em Biotecnologia. Doutor em Biomedicina. Especialista em Farmácia Hospitalar. Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Cova da Beira – Hospital Universitário. Covilhã (Portugal)

Sr. Director:

A reconciliação terapêutica (RT) é um processo pelo qual os profissionais de saúde, em colaboração com os doentes, familiares e outros prestadores de cuidados garantem o acesso a informações precisas e completas sobre a medicação durante a transição entre cuidados¹.

Inicialmente é feita uma revisão abrangente de todos os medicamentos que um doente está a tomar, segue-se a identificação e resolução de discrepâncias e por fim procede-se à comunicação de alterações da medicação que são necessárias, devendo ficar registadas no processo do doente¹.

A RT envolve a criação e manutenção de uma lista completa e atualizada, contendo toda a medicação prescrita, bem como a dose, frequência e via de administração.

A reconciliação da medicação consiste na identificação de discrepâncias (omissão, frequência, dosagem ou via incorretas, medicação não necessária) quando os doentes são internados, na alta, ou ainda no contacto regular com o doente após a alta, a fim de melhorar a utilização da medicação feita pelo próprio doente em casa. Assim, deve ser feita uma revisão completa da medicação na admissão, alta e transferência entre serviços.

Quando uma pessoa é hospitalizada há uma alteração do regime habitual de medicação feita no domicílio, sendo muitas vezes instituídos tratamentos complexos e potencialmente duplicativos, daí ser fulcral fazer a RT no momento do internamento.

Aquando da alta, a falha na identificação de lacunas relacionadas com a medicação, redundâncias e potenciais interações deixam os doentes em risco de ter de recorrer novamente ao hospital. As readmissões hospitalares representam graves problemas, quer a nível clínico quer a

nível económico, que poderiam ser reduzidas com uma revisão completa da medicação na altura da alta médica².

O recurso a sistemas informáticos facilita o acesso ao perfil terapêutico e uma intervenção mais adequada¹.

Existem algumas barreiras que dificultam o processo de RT nomeadamente a curta duração das consultas, o que faz com que durante a consulta os médicos não tenham tempo para fazer uma revisão completa da medicação; a dificuldade na recolha de informação acerca de toda a medicação que o doente toma por falta de conhecimento dos cuidadores ou confusão dos próprios doentes; o envolvimento de vários prescritores e a falta de comunicação entre eles; investimento em recursos tecnológicos que facilitem o processo.

Com o envelhecimento da população e a melhoria dos cuidados de saúde, muitas vezes os doentes apresentam mais do que uma doença crónica e, conseqüentemente, são muitas vezes polimedicados. Os doentes com diabetes mellitus (DM) têm frequentemente outras patologias concomitantes, sendo, por isso, particularmente importante fazer a RT nestes doentes.

A DM está associada a uma elevada morbilidade e mortalidade e a custos significativos que são um grande encargo para o sistema de saúde³.

Neste estudo procedeu-se, através de uma revisão da literatura, à avaliação da importância dos farmacêuticos na RT em doentes com DM e como as suas intervenções/recomendações podem resultar na melhoria dos *outcomes* clínicos e económicos.

Para a realização deste estudo foi efetuada uma pesquisa na base de dados PubMed, em Abril de 2016, utilizando as palavras-chave *pharmaceutical reconciliation diabetes*, a qual conduziu à obtenção de 4 artigos publicados nos últimos 3 anos (2013-2015)¹⁻⁴.

Correspondencia:

Manuel Morgado

Centro Hospitalar Cova da Beira–Hospital Universitário

(Serviços Farmacêuticos)

Covilhã (Portugal)

Correo electrónico: manuelaugustomorgado@gmail.com

Num questionário feito aos doentes verificou-se que numa escala de 1 a 5, sendo que 1 representa “completamente em desacordo” e 5 “concordo plenamente”, atribuíram “concordo” à questão “aprendi algo novo sobre a minha terapêutica” e “concordo plenamente” quando questionados sobre a importância de ter uma lista atualizada da medicação. Desta forma, a RT contribui também para a literacia em saúde¹.

Num dos estudos, os farmacêuticos fizeram várias intervenções em 93 doentes crónicos e 4 desses doentes foram referenciados pelo farmacêutico por motivos de RT³.

Tomas *et al.* verificaram que um programa informático possibilitou uma poupança de 7,9 minutos na consulta médica ($\pm 2,49$), uma vez que facilitava a recolha de informação¹.

Num estudo realizado por Henry *et al.*, foi observado que, no grupo de intervenção, os custos farmacoterapêuticos foram 35% mais baixos³.

Numa *sensitivity analysis*, onde se comparou o grupo controlo e o grupo de intervenção após 180 dias de *follow-up*, tendo em conta a raça, a história clínica de DM e os níveis de hemoglobina glicada A1c (HbA1c) iniciais, foi verificado que o grupo de intervenção apresentou uma tendência para apresentar custos da terapêutica medicamentosa mais reduzidos⁴.

A nível clínico verificou-se, também, que o grupo controlo apresentava um nível de glucose 188,0 mg/dL e que o grupo de intervenção apresentava um nível de glicémia 163,2 mg/dL ($p=0,19$)⁴. Verificou-se uma diferença aritmética, embora não significativa possivelmente por se tratar de uma amostra pequena (73 doentes no grupo controlo e 28 doentes no grupo de intervenção).

Verificou-se que as recomendações mais aceites por parte dos médicos se relacionavam com interações medicamentosas ou reações alérgicas, enquanto que os possíveis erros de medicação eram raramente aceites². Apenas 48% de todas as recomendações foram aceites por médicos hospitalares e não houve impacto sobre a utilização de cuidados de saúde 90 dias após a alta². Este estudo sugere que as recomendações dos profissionais de cuidados de saúde (onde estão incluídos os farmacêuticos) foram subutilizadas e que a baixa taxa de aceitação pode ter diminuído as hipóteses de reduzir possíveis readmissões hospitalares².

Num outro estudo foi relatado pelo menos um problema relacionado com a medicação em 57% dos doentes, com uma média de 2,6 ($\pm 1,5$) por doente e que através RT efetuada por uma equipa multidisciplinar foi possível reduzir as discrepâncias de medicação em 50%¹.

A intervenção de uma equipa multidisciplinar constituída por médicos, enfermeiros, técnicos de farmácia e farmacêuticos na gestão da medicação e o estabelecimento de protocolos permitem melhorar o estado de saúde global de doentes crónicos, nomeadamente diabéticos.

Os farmacêuticos estão numa posição privilegiada para assegurar a gestão efetiva da terapêutica pela acessibilidade aos doentes, médicos e enfermeiros. A posição estratégica do farmacêutico permite uma melhoria da qualidade, eficácia e segurança da terapêutica e a promoção da adesão à terapêutica e literacia dos doentes.

As recomendações dos farmacêuticos contribuíram para a redução das discrepâncias e problemas relacionados com a medicação, melhoria dos outcomes clínicos, traduzindo-se na diminuição dos níveis médios de glicose, redução dos custos para o serviço de saúde e acesso mais rápido ao historial terapêutico de cada doente aquando da recolha da informação na consulta médica.

Conflito de interesses: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

BIBLIOGRAFIA

1. Tomas M, Crown N, Borschel D & McCarthy L. MedIntegrate: Incorporating provincially funded community pharmacist services into an ambulatory internal medicine clinic to enhance medication reconciliation. Canadian Pharmacists Journal: CPJ = Revue Des Pharmaciens Du Canada: RPC, 147(5),300-6(2014).
2. Anderegg SV, Demik DE, Carter BL, Dawson JD, Farris K, Shelsky C & Kaboli P. Acceptance of recommendations by inpatient pharmacy case managers: Unintended consequences of hospitalist and specialist care. Pharmacotherapy. 33(1),11-21(2013).
3. Henry TM, Smith S & Hicho M. Treat to goal: impact of clinical pharmacist referral service primarily in diabetes management. Hospital Pharmacy. 48(8),656-61(2013).
4. Shaya FT, Chirikov VV, Rochester C, Zaghab RW & Kucharski KC. Impact of a comprehensive pharmacist medication-therapy management service. Journal of Medical Economics. 18(10),828-837(2015).



Nos tomamos el cáncer como algo personal

Los pacientes están en el corazón
de todo lo que hacemos en Roche.

Ellos nos motivan e inspiran para
crear medicamentos innovadores
y soluciones terapéuticas que
seguirán transformando la vida
de los enfermos de cáncer.

Hemos recorrido un largo camino
pero todavía queda mucho
por hacer.



Innovación para la salud



Nuestro compromiso: transformar el futuro en presente

Sebastián Ferreira, *sin título*
Obra procedente de las National Art Exhibitions of the Mentally Ill Inc.

En **Janssen** tenemos un compromiso firme con la innovación. Innovar para aportar soluciones en **áreas terapéuticas** clave como neurociencia, enfermedades infecciosas, oncología, inmunología, cardiovascular y metabolismo. Campos donde la frontera entre la vida y la muerte se estrecha, donde sólo el valeroso es valioso. Así es como acercamos nuevas **respuestas a nuestros pacientes**. Personas que, como nosotros, creen en el futuro. En **el valor de innovar**. Ese es nuestro compromiso. Transformar incógnitas en respuestas. **Futuro, en presente.**

PHES/FAR/0115/0001a • Revisado Enero 2016

Janssen-Cilag, S.A.

janssen 
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF *Johnson & Johnson*