

Farmacia HOSPITALARIA

Volumen 37. Número 4. Julio-Agosto 2013

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

Editorial

- 273 Alternativas terapéuticas equivalentes: en el ojo del huracán**
E. López Briz, E. Alegre del Rey, M.ª D. Fraga Fuentes, A. Clopés Estela, J. Bautista Paloma, A. Ortega Eslava en nombre del Grupo GENESIS de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Originales

- 276 Indicadores para la calidad asistencial y la atención farmacéutica al paciente VIH+**
M.ª T. Martín Conde, E. Monte Boquet y R. Morillo Verdugo
- 286 Adalimumab versus etanercept en el tratamiento de la artritis reumatoide: análisis coste-efectividad**
A. González Álvarez, M. Gómez Barrera, J. Borrás Blasco y E. J. Giner Serrer
- 295 Análisis de las intervenciones farmacéuticas realizadas en el área de pacientes externos**
E. Díaz Gómez, A. Lázaro López y A. Horta Hernández
- 300 Percepción y satisfacción de los investigadores principales sobre el funcionamiento de un Comité Ético de Investigación Clínica**
N. Vilardell Navarro, S. Redondo-Capafons, N. Giménez y S. Quintana
- 307 Prasugrel frente a clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a intervención coronaria percutánea: análisis de coste-efectividad basado en un modelo español**
A. Davies, M. Sculpher, A. Barrett, T. Huete, J. A. Sacristán y T. Dilla
- 317 Efectividad de plerixafor en pacientes sometidos a movilización de progenitores hematopoyéticos para autotrasplante**
R. Ruano Camps, M. Ortiz Pareja, I. Vidales Mancha, I. M. Muñoz Castillo y A. I. Heiniger Mazo

Revisión

- 322 Revisión de la evidencia de talidomida y lenalidomida en diferentes enfermedades hematológicas: leucemia linfocítica crónica, amiloidosis primaria, mielofibrosis y síndrome mielodisplásico**
I. Jiménez Lozano y J. C. Juárez Jiménez

Casos clínicos

- 335 Posible reacción de hipersensibilidad cruzada entre dapsona y cotrimoxazol en paciente infectada por el virus de la inmunodeficiencia humana**
I. Jiménez-Lozano, M.ª Alcalde, D. Company Herrero y J. Monverde
- 337 Ácido clorhídrico en el tratamiento de la alcalosis metabólica severa**
T. García Martínez, B. Montañés Pauls, R. Reig Valero, M.ª A. Roch Ventura y E. Ibáñez Benages

Cartas al Director

- 339 Tratamiento de úlceras infectadas por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente con crema de colistina 0,1%**
P. March López, S. Redondo Capafons, D. Cruz Guerrero y R. Garriga Biosca
- 340 Sospecha de diabetes mellitus por isotretinoína**
M.ª I. Santos Pérez, S. García-Rodicio, M.ª A. del Olmo-Revuelto y L. Á. Cuellar-Olmedo
- 342 Interacción farmacológica no mortal entre capecitabina y brivudina**
J. M. Baena Cañada, M.ª J. Martínez-Bautista, C. Cortés-Carmona y T. González-Carrascosa Vega





Farmacia HOSPITALARIA

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

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

Directora

Dra. Guadalupe Piñeiro Corrales

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

D. Miguel Ángel Calleja Hernández

Comité Asesor

Dra. M^a José Otero López

Dr. Eduardo López Briz

Dra. Olga Delgado Sánchez

Dra. Rosario Olivera Fernández

Dra. Azucena Aldaz Pastor

Dr. José Manuel Martínez Sesmero

Dr. Ramón Morillo Verdugo

Dra. M^a Jesús Lamas

Dr. Benito García Díaz

Dr. Javier Sáez de la Fuente

Dr. Álvaro Giménez Manzorro

Consejo de Redacción

Está formado por la Junta Directiva de la S.E.F.H.

FARMACIA HOSPITALARIA

Correo electrónico: farmhosp@sefh.es

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

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



Edición y Administración

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

OFICINA

Paseo del Pintor Rosales, 26

28008 Madrid

Tel.: 913 576 609 - Fax: 913 576 521

www.grupoaulamedica.com

Dep. Legal: M-39.835-2012

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

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

Copyright 2013 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).

Farmacia Hospitalaria se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Salud.

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

Suscripción y pedidos

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

Tarifas de suscripción:

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

• Por teléfono: 913 576 609

• Por fax: 913 576 521

• Por e-mail: consuelo@grupoaulamedica.com

www.grupoaulamedica.com

www.libreriasaulamedica.com



Farmacia HOSPITALARIA

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

JUNTA DE GOBIERNO SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

Presidente

D. José Luis Poveda Andrés

Vicepresidente

D. Miguel Ángel Calleja Hernández

Tesorera

Dña. María Inmaculada Torre Lloveras

Secretaria

Dña. Montserrat Pérez Encinas

Delegado Autonómico Andalucía

D. Ramón Morillo Verdugo

Delegado Autonómico Aragón

Dña. Reyes Abad Sazatornil

Delegado Autonómico Baleares

Dña. Iciar Martínez López

Delegado Autonómico Canarias

D. Héctor Alonso Ramos

Delegado Autonómico Cantabria

Dña. Teresa Giménez Poderós

Delegado Autonómico Castilla y León

Dña. M^a del Pilar González Pérez

Delegado Autonómico Castilla-La Mancha

Dña. Milagro Hernández Sansalvador

Delegado Autonómico Cataluña

Dña. Elvira Gea Rodríguez

Delegado Autonómico Comunidad de Madrid

Dña. Eva María Negro Vega

Delegado Autonómico Comunidad de Murcia

Dña. Carmen Mira Sirvent

Delegado Autonómico Comunidad Valenciana

D. José Luis Marco Garbayo

Delegado Autonómico Extremadura

D. Luis Carlos Fernández Lisón

Delegado Autonómico Galicia

Dña. Guadalupe Piñeiro Corrales

Delegado Autonómico La Rioja

Dña. Rebeca Apiñaniz Apiñaniz

Delegado Autonómico Navarra

Dña. Azucena Aldaz Pastor

Delegado Autonómico País Vasco

Dña. M^a Dolores Martínez García

Delegado Autonómico Principado de Asturias

Dña. Ana Lozano Blázquez

Vocal de Residentes

D. Juan Enrique Martínez de la Plata



Farmacia HOSPITALARIA

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

Sumario

Volumen 37. Número 4.
Julio-Agosto 2013

Editorial

- 273 Alternativas terapéuticas equivalentes: en el ojo del huracán
E. López Briz, E. Alegre del Rey, M.^a D. Fraga Fuentes, A. Clopés Esela, J. Bautista Paloma, A. Ortega Esclava en nombre del Grupo GENESIS de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Originales

- 276 Indicadores para la calidad asistencial y la atención farmacéutica al paciente VIH+
M.^a T. Martín Conde, E. Monte Boquet y R. Morillo Verdugo
- 286 Adalimumab versus etanercept en el tratamiento de la artritis reumatoide: análisis coste-efectividad
A. González Álvarez, M. Gómez Barrera, J. Borrás Blasco y E. Giner Serrer
- 295 Análisis de las intervenciones farmacéuticas realizadas en el área de pacientes externos
E. Díaz Gómez, A. Lázaro López y A. Horta Hernández
- 300 Percepción y satisfacción de los investigadores principales sobre el funcionamiento de un Comité Ético de Investigación Clínica
N. Vilardeñell Navarro, S. Redondo-Capafons, N. Giménez y S. Quintana
- 307 Prasugrel frente a clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a intervención coronaria percutánea: análisis de coste-efectividad basado en un modelo español
A. Davies, M. Sculpher, A. Barrett, T. Huete, J. A. Sacristán y T. Dilla
- 317 Efectividad de plerixafor en pacientes sometidos a movilización de progenitores hematopoyéticos para autotrasplante
R. Ruano Campo, M. Ortiz Pareja, I. Vidales Mancha, I. M. Muñoz Castillo y A. I. Heiniger Mazo

Revisión

- 322 Revisión de la evidencia de talidomida y lenalidomida en diferentes enfermedades hematológicas: leucemia linfocítica crónica, amiloidosis primaria, mielofibrosis y síndrome mielodisplásico
I. Jiménez Lozano y J. C. Juárez Jiménez

Casos clínicos

- 335 Posible reacción de hipersensibilidad cruzada entre dapsona y cotrimoxazol en paciente infectada por el virus de la inmunodeficiencia humana
I. Jiménez-Lozano, M.^a Alcaide, D. Campany Herrero y J. Monterde

Sumario (cont.)

Volumen 37. Número 4.
Julio-Agosto 2013

- 337 Ácido clorhídrico en el tratamiento de la alcalosis metabólica severa
*T. García Martínez, B. Montañés Pauls, R. Reig Valero, M.^a A. Roch Ventura
y E. Ibáñez Benages*

Cartas al director

- 339 Tratamiento de úlceras infectadas por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente con crema de colisitna 0,1%
P. March López, S. Redondo Capafons, D. Cruz Guerrero y R. Garriga Biosca
- 340 Sospecha de diabetes mellitus por isotretinoína
*M.^a I. Santos Pérez, S. García-Rodicio, M.^a A. del Olmo-Revuelto y
L. Á. Cuellar-Olmedo*
- 342 Interacción farmacológica no mortal entre capecitabina y brivudina
*J. M. Baena Cañada, M.^a J. Martínez-Bautista, C. Cortés-Carmona y
T. González-Carrascosa Vega*



Farmacia HOSPITALARIA

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

Contents

Volume 37. Number 4.
July-August 2013

Editorial

- 273 Therapeutic alternatives equivalent: in the eye of the hurricane
E. López Briz, E. Alegre del Rey, M.^a D. Fraga Fuentes, A. Clopés Esela, J. Bautista Paloma, A. Ortega Esclava en nombre del Grupo GENESIS de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Originals

- 276 Quality healthcare and pharmaceutical care practice indicators to HIV+ patient
M.^a T. Martín Conde, E. Monte Boquet and R. Morillo Verdugo
- 286 Adalimumab versus etanercept in the treatment of active rheumatoid arthritis: cost-effectiveness analysis
A. González Álvarez, M. Gómez Barrera, J. Borrás Blasco and E. Giner Serrer
- 295 Analysis of pharmaceutical intervention in outpatients pharmacy department
E. Díaz Gómez, A. Lázaro López and A. Horta Hernández
- 300 Perception and satisfaction of main researchers on the management of a Clinical Research Ethics Committee
N. Vilardeñell Navarro, S. Redondo-Capafons, N. Giménez and S. Quintana
- 307 Prasugrel compared to clopidogrel in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a Spanish model-based cost effectiveness analysis
A. Davies, M. Sculpher, A. Barrett, T. Huete, J. A. Sacristán and T. Dilla
- 317 Effectiveness of plerixafor in patients undergoing mobilization autologous haematopoietic progenitor cell
R. Ruano Campo, M. Ortiz Pareja, I. Vidales Mancha, I. M. Muñoz Castillo and A. I. Heiniger Mazo

Review

- 322 Review of evidence of thalidomide and lenalidomide in different hematological diseases: chronic lymphocytic leukemia, primary amyloidosis, myelofibrosis and syndrome myelodysplastic
I. Jiménez Lozano and J. C. Juárez Jiménez

Clinical cases

- 335 Hypersensitivity cross-reaction with dapsone and cotrimoxazole in a patient infected by the human immunodeficiency virus
I. Jiménez-Lozano, M.^a Alcalde, D. Campany Herrero and J. Monterde

Contents (cont.)

Volume 37. Number 4.
July-August 2013

- 337 Hydrochloric acid for treatment of severe metabolic alkalosis
T. García Martínez, B. Montañés Pauls, R. Reig Valero, M.^a A. Roch Ventura and E. Ibáñez Benages

Letters to the editor

- 339 Colistine 0,1% cream in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* multiresistant
P. March López, S. Redondo Capafons, D. Cruz Guerrero and R. Garriga Biosca
- 340 Suspicion of diabetes mellitus isotretinoin-induced
M.^a I. Santos Pérez, S. García-Rodicio, M.^a A. del Olmo-Revuelto and L. Á. Cuellar-Olmedo
- 342 Non-fatal drug-drug interaction between capecitabine and brivudine
J. M. Baena Cañada, M.^a J. Martínez-Bautista, C. Cortés-Carmona and T. González-Carrascosa Vega

EDITORIAL

Alternativas terapéuticas equivalentes: en el ojo del huracán

E- López Briz¹, E. Alegre del Rey², M.^a D. Fraga Fuentes³, A. Clopés Estela⁴,
J. Bautista Paloma⁵, A. Ortega Eslava⁶ en nombre del Grupo GENESIS de la Sociedad
Española de Farmacia Hospitalaria

¹Servicio de Farmacia. Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia). ²Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Puerto Real (Cádiz). ³Servicio de Farmacia. Hospital La Mancha Centro, Alcázar de San Juan (Ciudad Real). ⁴Servicio de Farmacia. Hospital Duran i Reynals, Institut Català D'Oncologia, L'Hospitalet (Barcelona). ⁵Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ⁶Servicio de Farmacia. Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

En los últimos meses, los medicamentos considerados como alternativas terapéuticas equivalentes (ATE) han adquirido un protagonismo inusual, convirtiéndose en un tema de debate tan encendido como habitual en foros sanitarios y en medios de comunicación especializados. Algunas sociedades científicas y asociaciones de pacientes, estamentos profesionales corporativos y también la industria farmacéutica han elevado sus voces para denunciar una posible conculcación de la libertad de prescripción, la posible falta de equidad que se podría originar con su generalización y reclamar la necesidad de una terapia lo más individualizada posible^{1,2}. Esta súbita erupción informativa acerca de las ATE no viene en absoluto justificada por su carácter novedoso, ya que, por un lado, los programas de intercambio terapéutico han tomado carta de naturaleza en los hospitales mediante guías consensuadas desde hace más de una década³, y por otro, son numerosos los precedentes de procedimientos públicos de contratación llevados a cabo por Comunidades Autónomas y hospitales entre medicamentos considerados ATE.

El Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, que ya publicó su posicionamiento sobre el intercambio terapéutico⁴, cree necesario hacer lo propio con las ATE desde la perspectiva de una serena reflexión que se aleje tanto de posturas políticas encontradas como de posiciones corporativistas, económicamente interesadas o financieramente perjudicadas.

Se definen como ATE⁵ en la mayoría de los pacientes que presentan una condición clínica determinada, a aquellos fármacos para los que la evidencia científica disponible no muestra un beneficio mayor y clínicamente relevante por la utilización de uno u otro. Por tanto, se pueden seleccionar indistintamente, sin perjuicio de posibles excepciones justificadas en pacientes o grupos de pacientes concretos. Parece razonable utilizar el de menor coste para un aprovechamiento adecuado de los recursos.

Lejos de tratarse de una excentricidad temporal destinada a alimentar las cabeceras de las revistas de la especialidad, es necesario recordar que las ATE se encuentran en la base del conocido sistema de precios de referencia (SPR), que se inició en Alemania en 1989 y al que España se incorporó en 2000⁶. Este sistema se fundamenta en la agrupación de medicamentos en grupos homogéneos, y por tanto terapéuticamente equivalentes, bien sea por principio activo (nivel 5 de la ATC), por clase farmacológica (nivel 4 de la ATC) o por clase terapéutica (nivel 3 de la ATC). La tabla 1 refleja los métodos de agrupación adoptados para establecer los precios de referencia en diversos países. El SPR ha mostrado su seguridad clínica y su eficiencia⁶⁻⁸, a pesar de que su implantación ha ido siempre precedida de agudas críticas por parte de la industria farmacéutica y de algunos grupos de defensa de pacientes⁶. Es necesario, por tanto, establecer de manera clara y transparente el proceso de agrupación de los medicamentos e informar exhaustivamente de todo

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lopez_edubri@gva.es (Eduardo López Briz).

Correo postal: Servicio de Farmacia. HUP La Fe. Valencia.

Tabla 1. Métodos de agrupación para establecer los precios de referencia en diversos países (modificado de la referencia 6)

Agrupación por	País
<i>Principio activo</i> Nivel 5 de la ATC, p. ej. losartán	Bélgica, Bulgaria, Croacia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Hungría, Letonia, Polonia, Portugal, España, Turquía, Suecia
<i>Clase farmacológica</i> Nivel 4 de la ATC, p. ej. antagonistas del receptor de la angiotensina II	Bélgica, Bulgaria, Croacia, República Checa, Alemania, Hungría, Holanda, Canadá, (Columbia Británica), Australia
<i>Clase terapéutica</i> Nivel 3 de la ATC, p. ej. antihipertensivos	Croacia, República Checa, Alemania, Hungría, Letonia, Polonia, Nueva Zelanda

ello a profesionales de la salud, pacientes y medios de comunicación, si se desea que el sistema llegue a asentarse⁶.

Pero ¿quién se beneficia de la existencia de los programas de ATE? En primera instancia el Sistema Nacional de Salud (SNS) o los financiadores privados, puesto que el establecimiento de competencia abarata costes, mejora la gestión y produce importantes ahorros económicos⁹. En segundo lugar, la sociedad en su conjunto, beneficiaría de un reparto equitativo de recursos de acuerdo con principios de justicia social. En último término, el usuario de la sanidad pública, que ve una manera transparente y eficiente de gestionar los (sus) impuestos y así optimizar el consumo. En un mercado libre, el valor añadido de cada producto es decidido por el beneficiario último (el consumidor), que escoge un producto en función de sus preferencias y paga el precio que el proveedor impone. Sin embargo, el mercado de los medicamentos es notablemente diferente: el financiador (el SNS) paga al suministrador (la industria farmacéutica), pero ni consume ni decide qué usar; el decisor (el médico) decide qué medicamento utilizar pero ni lo consume ni lo paga, y el consumidor acaba tomando el medicamento pero ni decide cuál ni paga su totalidad. Se trata, por tanto, de un mercado imperfecto y altamente regulado.

A *contrario sensu*, cabría preguntarse a quién perjudica la implantación generalizada de las ATE. No puede incluirse en este punto a los clínicos, ya que todos los profesionales son conscientes de que la prescripción no se desarrolla ya en un contexto de aislamiento y recursos infinitos, sino en grupos pluridisciplinarios de decisión. No se trata, por tanto, de limitar arbitrariamente la capacidad de prescripción del médico, sino de establecer guías para prescribir según la mejor evidencia científica disponible, definidas en equipos pluridisciplinarios (como pueden ser la Comisiones de Farmacia y Terapéutica de los hospitales), al menor coste posible para el paciente y la sociedad, y res-

petando siempre la libertad del profesional para indicar un medicamento específico para un paciente que lo necesite, cuando haya una razón objetiva para hacerlo. En un marco económico como el actual, con una elevadísima tasa de paro y una importante disminución de coberturas sociales y sanitarias, resulta poco justificable éticamente seguir manteniendo el llamado *coste de la diversidad* que se origina cuando los productores de un medicamento lo hacen parecer distinto a los del resto de su categoría de acuerdo con diferencias clínicamente irrelevantes¹⁰ o cuando el fármaco aporta escaso valor al arsenal terapéutico, como ha venido catalogando numerosos medicamentos la revista editada por el Ministerio de Sanidad *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*.

Las ATE, al establecer mecanismos de competencia entre medicamentos del mismo grupo (sea cual sea el nivel de agrupación) provocan de manera inevitable una caída de precios que puede lesionar los intereses económicos de la industria farmacéutica. A corto plazo, el impacto podría ser compensado mediante el aumento de los precios de los medicamentos no incluidos en el sistema, pero a largo plazo sería posible una hipotética disminución de la inversión por parte de la industria farmacéutica en la I + D, al introducir elementos de incertidumbre en las decisiones de desarrollo de innovaciones¹⁰. Sin embargo, Gran Bretaña, con uno de los más altos porcentajes de prescripción de genéricos del mundo (83%)¹¹, y Alemania, pionera en los SPR, se encuentran entre los países más innovadores en biología y medicina¹², por lo que cabría pensar también que las estrategias del tipo de las ATE impulsen y propicien por parte de la industria farmacéutica la inversión en investigación de medicamentos realmente innovadores.

Una de las limitaciones que más frecuentemente se achaca a los programas de implantación de ATE es la falta de evidencia de algunas equivalencias, que no están basadas en ensayos clínicos *head-to-head* frente al comparador adecuado o al utilizado en la práctica, sino en comparaciones indirectas o meta-análisis en red (*network meta-analysis*)¹³. La realidad es que sólo el 50% de los fármacos evaluados en los hospitales disponen de ensayos clínicos en los que la terapia experimental se compara con el estándar de tratamiento¹⁴. Sin embargo, la mayor parte de las agencias, organismos y grupos evaluadores aplican en la actualidad la metodología de las comparaciones indirectas, cuya implantación viene haciéndose progresivamente mayor¹⁵⁻¹⁸. Efectivamente, cuando no hay comparaciones directas, todos los prescriptores hacen, de hecho, comparaciones indirectas implícitas, pues se ven obligados a elegir un fármaco entre varias alternativas. El debate, por tanto, no debe radicar en si hay que hacer comparaciones indirectas o no, sino en cómo deben hacerse: de manera informal y basándose en el mejor juicio del profesional individual que hace la comparación, o de forma ajustada, protocolizada, validada, aplicando la metodología científica y de acuerdo

con la filosofía pluridisciplinar practicada por las Comisiones de Farmacia y Terapéutica.

Desde GENESIS conocemos las limitaciones de esta metodología, ya que ha constituido una de las líneas de trabajo del grupo^{19,20}, como sabemos también de las limitaciones de las técnicas metaanalíticas, a pesar de que se sitúan en el más alto grado de calidad de la evidencia, pero en nuestra opinión la ignorancia es siempre peor que la incertidumbre.

Alguna formación política, Farmaindustria y también la cúpula de la Organización Médica Colegial¹ han instado a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios a asumir estas declaraciones de equivalencia de manera homogénea para todo el territorio del Estado. Probablemente se trate de una interesante opción si, de manera participativa, se integrara a los distintos grupos que actualmente están trabajando en y con las ATE. GENESIS, como referente nacional en evaluación de medicamentos, ofrece todo su apoyo a cualquiera de estas iniciativas de participación y estima que, en lugar de buscar alguna justificación legal que pudiera obstaculizar una implementación razonable de ATE, sería más eficiente trabajar en la búsqueda de la cobertura necesaria para poder seguir poniendo en marcha y ampliando programas de este tipo.

Bibliografía

- Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos. Declaración publicada por el CGCOM sobre la prescripción basada en equivalentes terapéuticos. Disponible en <http://www.comcas.es/noticias-de-interes/390-declaracion-publicada-por-el-cgcom-sobre-la-prescripcion-basada-en-equivalentes-terapeuticos.html> (acceso julio de 2013).
- Consejo Andaluz de Colegios de Médicos. Mesa de la Sociedad Médica sobre las alternativas terapéuticas equivalentes. Sevilla, 26 de junio de 2013. Disponible en <http://www.cacm.es/es/actualidad/23-noticias/noticias-del-consejo-andaluz/203-la-sociedad-medica-y-las-alternativas-terapeuticas-equivalentes> (acceso julio de 2013).
- Delgado Sánchez O, Puigventós Latorre F, Llodrá Ortola V. Programa para la sustitución de equivalentes terapéuticos en el medio hospitalario. *Rev Clin Esp* 2000;200:261-70.
- Comisión de Normas y procedimientos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Normas y procedimientos para la realización de intercambio terapéutico en los hospitales. Junio de 2003. Disponible en http://www.sefh.es/normas/Intercambio_terapeutico.pdf (acceso 23-10-2011).
- Fénix-Caballero S, Alegre-Del Rey EJ, Castaño-Lara R, Puigventós-Latorre F, Borrero-Rubio JM, López-Vallejo JF. Direct and indirect comparison of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, infliximab and golimumab in psoriatic arthritis. *J Clin Pharm Ther* 2013;38:286-93.
- Dylst P, Vulto A, Simoens S. Reference pricing systems in Europe: characteristics and consequences. *Generics Biosimilars Initiative J* 2012;1:127-31.
- Schneeweiss S. Reference drug programs; effectiveness and policy implications. *Health Policy* 2007;81:17-28.
- López-Casasnovas G, Puig-Junoy J. Review of the literature on reference pricing. *Health Policy* 2000;54:87-123.
- Moon JC, Flett AS, Godman BB, Grosso AM, Wierzbicki AS. Getting better value from the NHS drugs budget. *BMJ* 2011;342:30-2.
- Segú Tolsa JL, Zara Yahni, C. Impacto y aplicabilidad de los precios de referencia. *Aten Primaria* 2001;28:340-8.
- Duerden MG, Hughes, DA. Generics and therapeutic substitution in the UK: are they a good thing? *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:335-41.
- Disponible en <http://www.forbes.com/sites/matthewherper/2011/03/23/the-most-innovative-countries-in-biology-and-medicine/> (acceso julio de 2013).
- Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009;338:b1147. doi: 10.1136/bmj.b1147.
- Martínez Brocal I, Alegre EJ, Sierra JF, Castaño R, Ríos E, Borrero JM. Análisis crítico de los comparadores empleados en la investigación clínica de nuevos medicamentos. 5º Congreso de la Sociedad Andaluza de Farmacia Hospitalaria. Sevilla, 2008. Disponible en http://www.posteressiononline.cpm/312191188_es/congresos/5safh/aula/poster_18928.pdf (acceso octubre de 2011).
- Indirect comparisons. Methods and validity. Haute Autorité Santé. July 2009. Disponible en http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/summary_report_indirect_comparisons_methods_and_validity_january_2011_2.pdf (acceso marzo 2013).
- ICWG Report. Report of the Indirect Comparisons Working Group to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee: assessing indirect comparisons. Disponible en: [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/B11E8EF19B358E39CA25754B000A9C07/\\$File/ICWG%20Report%20FINAL2.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/B11E8EF19B358E39CA25754B000A9C07/$File/ICWG%20Report%20FINAL2.pdf) (acceso marzo 2013).
- Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect evidence: indirect treatment comparisons in meta-analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009. Disponible en: http://www.cadth.ca/media/pdf/H0462_itc_tr_e.pdf (acceso marzo 2013).
- Sutton A, Ades T. National Institute for Health and Clinical Excellence. Briefing paper for methods review workshop on evidence synthesis (indirect and mixed treatment comparisons). Update to the Methods Guide. 2007. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/media/4A6/2F/EvidenceSynthesisBriefingPaper.pdf> (acceso marzo 2013).
- Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V et al. Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de Medicamentos (MADRE). Versión 4.0. Disponible en <http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html> (acceso julio 2013).
- Ortega Eslava A, Fraga Fuentes MD, Puigventós Latorre F, Santos-Ramos B, Clopés Estela A, Vilanova Boltó M. Comparaciones indirectas en los informes de evaluación de medicamentos en la web del grupo GENESIS de la SEFH. *Farm Hosp* 2012;36:176-9.

ORIGINALES

Indicadores para la calidad asistencial y la atención farmacéutica al paciente VIH+

M.^a T. Martín Conde¹, E. Monte Boquet² y R. Morillo Verdugo³

¹Hospital Clinic de Barcelona. ²Hospital La Fe de Valencia. ³Hospital de Valme de Sevilla.

Resumen

Objetivo: Identificar y promover mejoras en la calidad de la atención sanitaria que reciben los pacientes VIH y SIDA en las Unidades Clínicas de los hospitales en nuestro país, incluyéndose y reforzando la perspectiva de Atención Farmacéutica (AF).

Metodología: Para llevar a cabo el proyecto, durante el periodo Enero-Junio de 2012 se definieron las siguientes fases de trabajo. Primero, se realizó una revisión bibliográfica y lectura crítica relacionada con la patología VIH-SIDA y criterios de calidad. A continuación, se llevó a cabo una fase de investigación cualitativa presencial con los expertos participantes. La primera se llevó a cabo mediante dos técnicas: el grupo nominal y una variante de grupos de discusión. La aplicación de las técnicas estuvo apoyada por un soporte informático que permitió la codificación y valoración jerarquizada de las propuestas mediante un sistema automatizado de votaciones. La última fase del proyecto consistió en una reunión presencial, donde se perfilaron los objetivos de la primera reunión y se puso en común todo el trabajo que los subgrupos de trabajo habían elaborado para consensuar los contenidos. De la primera selección de ideas, el equipo de investigación trabajó y priorizó aquellos elementos que describen y dan respuesta a los objetivos planteados. Concretamente, la correcta definición de los indicadores de calidad y de seguridad en el ámbito de la farmacia hospitalaria, elaborándose una ficha que describía cada aspecto a tener en cuenta para la posterior medición del indicador. Por último, se elaboró un plan de actuaciones para mejorar la práctica clínica, sintetizada según su nivel de prioridad.

Resultados: A través de la metodología del proyecto, los expertos identificaron los criterios de calidad en el procedimiento de AF al paciente. Las principales barreras definidas fueron: presión asistencial, Sistemas de gestión de personal, Seguridad y desconocimiento de la farmacoterapia, falta de cultura de calidad y dificultades de acceso a la información. Entre los principales riesgos clínicos identificados destacaron:

Quality healthcare and pharmaceutical care practice indicators to HIV+ patient

Abstract

Objective: To identify and to promote improvements in the quality of the sanitary attention to the HIV+ patients in the Clinical Units of the hospitals in our country, there being included and reinforcing the perspective of Pharmaceutical Care.

Methods: To carry out the project, during the period January-June 2012, the following phases were defined. First, a bibliographical review was realized and reading criticizes related to the pathology HIV and quality criteria. Later, a presential qualitative investigation phase was carried out with the expert participants. The first one was carried out by means of two technologies: the nominal group and a variant of groups of discussion. The application of the technologies was supported by an technical support that allowed the codification and valuation organized. The last phase of the project consisted of a meeting presential, where there were outlined the aims of the first meeting and put jointly all the work that the subgroups of work had elaborated to agree on the contents. Of the first selection of ideas, the equipment of investigation worked and prioritized those elements that describe and give response to the raised aims. Concretely, the correct definition of the safety and quality indicators in the area of the hospital pharmacist, there being elaborated a card that was describing every aspect to bear in mind for the later measurement of the indicator. Finally, a plan of actions was elaborated to improve the clinical practice synthesized according to his level of priority.

Results: Across the methodology of the project, the experts identified the quality criterias in pharmaceutical care procedure. The principal barriers identified were: asistencial pressure, personnel management system's, security and ignorance of the pharmacotherapy, lack of quality culture and difficulties of access to the information. Principals clinical risks identified

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ralejandro.morillo.sspa@junta de andalucia.es (Ramón Morillo Verdugo)

errores en las pautas con los cambios de tratamientos, falta de información de toda la medicación del paciente, falta de recursos asistenciales y de tiempo adecuado para realizar los procesos, falta de comunicación entre profesionales, desconocimiento de interacciones o eventos adversos. Los principales resultados que se extrajeron del análisis de situación fueron que la línea prioritaria de actuación debía pasar por un enlace entre pacientes, especialistas y atención primaria. Igualmente se debería potenciar la gestión clínica de las unidades de VIH, el acceso a la información por todos los profesionales que realizan seguimiento farmacoterapéutico a estos pacientes y la mayor implicación por parte de estos. Por último, se definieron 29 indicadores de calidad en la AF al paciente VIH distribuidos en estructura, procesos y resultados y el plan de mejora para la atención al paciente VIH y su nivel de prioridad considerado.

Discusión: Con este documento se da respuesta a la creciente demanda por homogeneizar la labor asistencial y establecer criterios de calidad comunes que redunden en un beneficio para el sistema sanitario y, en consecuencia, para los profesionales y los pacientes.

PALABRAS CLAVE

Indicadores; Atención farmacéutica; VIH; Calidad

Farm Hosp. 2013;37(4):276-285

Introducción

La calidad asistencial, entre otras definiciones, puede considerarse como el grado en el que el proceso asistencial incrementa la probabilidad de obtener los resultados deseados por el paciente y reduce los no deseados, según el estado actual de los conocimientos. Dicho de otra manera, consiste en disponer y organizar los elementos y recursos de un sistema sanitario para lograr los mejores resultados posibles en el estado de salud y en la calidad de vida de los pacientes y usuarios. En este contexto, el problema es saber cuáles son los resultados que se desean alcanzar y quién debe definirlos, puesto que pueden ser muy diferentes para los pacientes (perspectiva individual, esperando una accesibilidad conveniente a los servicios sanitarios, la debida competencia técnica de los profesionales y una adecuada comunicación interpersonal con ellos), los profesionales sanitarios (perspectiva individual con especial preocupación por el aspecto técnico) o la Administración y las organizaciones sanitarias (perspectiva comunitaria centrada en la mejora del nivel de salud de la comunidad y en aspectos económicos y organizativos). Por lo tanto, la calidad asistencial tiene que ser definida tanto por la comunidad científica como por el profesional sanitario, el paciente, la sociedad y los gestores sanitarios, siendo sus objetivos prioritarios prestar una asistencia sanitaria acorde al estado de la ciencia (medicina basada en la evidencia), lograr cuidados apropiados

were: mistakes in the guidelines with the changes of treatments, lack of information of the whole medication of the patient, lack in resources and time adapted to realize the processes, lack of communication between professionals, ignorance of interactions or adverse events. The principal results that were extracted from the analysis of situation were that the priority line of action had to happen for a link between patients, specialists and primary care. It should promote the clinical management of the units of HIV, the access to the information for all the professionals who realize pharmacotherapeutic follow-up to these patients and the major implication on the part of these. Finally, 29 quality indicators were defined in the pharmaceutical care to the HIV+ patient distributed in structure, processes and results and the plan of improvement for the attention and his level of priority considered.

Discussion: This document gives response to the increasing demand for homogenizing the clinical practice and establishing common criteria of quality that result a benefit for the sanitary system and, in consequence, for the professionals and the patients.

KEYWORDS

Indicators; Pharmaceutical care; HIV; Quality

Farm Hosp. 2013;37(4):276-285

dos a las necesidades de los pacientes, asegurar la continuidad de los cuidados y lograr que los cuidados satisfagan al paciente^{1,2}.

Muchos son los motivos para tratar de alcanzar la calidad en la asistencia sanitaria, tanto de tipo ético (todos los ciudadanos tienen derecho al máximo nivel de salud alcanzable y todos los profesionales son responsables de actuar con calidad en la atención que prestan), social (deber garantizar a los ciudadanos la equidad, accesibilidad, continuidad, adecuación y otros atributos de la atención sanitaria), de seguridad (disminuyendo los riesgos de cualquier innovación), económicos (la asistencia sanitaria implica un enorme consumo en un contexto de recursos limitados) y legales. Pero, además de estos motivos, también es la propia evolución de la sociedad la que exige la máxima calidad, determinando nuevas expectativas y exigencias. Así, el ciudadano espera del profesional sanitario, no solo su capacidad para curar y prevenir la enfermedad y promover la salud, sino también que sean gestores de los recursos disponibles, que actúen dentro de un marco ético, que incorporen valores individuales y colectivos, que sean capaces de tomar decisiones y que comuniquen bien y establezcan empatías con los más variados interlocutores².

En un contexto de calidad total es imprescindible realizar evaluaciones de la calidad asistencial con objeto de mejorar, lo cual implica hacer juicios de valor sobre aspectos concretos de la atención sanitaria cuando se con-

trasta frente a un referente, norma o criterio. Toda evaluación en calidad implica, al menos, tres aspectos: hacer comparaciones entre la situación actual y aquella que se considera adecuada, óptima o excelente, establecer un referente, norma o criterio y valorar los progresos en el nivel de calidad, considerando nuevas mejoras. En definitiva, se trata de saber qué medir para mejorar, cómo medirla, qué nivel se quiere alcanzar y si se mantienen los niveles de calidad. Para ello se emplean criterios, indicadores y estándares.

Hasta hace poco³, la implantación de sistemas de garantía de calidad asistencial era escasa en el campo de la infección VIH. Sin embargo, en 2010 GESIDA publicó el documento "Indicadores de calidad asistencial de GESIDA para la atención de personas infectadas por el VIH/SIDA", donde se recogen 66 indicadores (5 de estructura, 45 de proceso y 16 de resultados), 22 de los cuales son considerados relevantes de modo que GESIDA recomienda a todas las unidades VIH su monitorización sistemática. Este documento puede ser considerado una referencia en el campo de la calidad asistencial en la infección VIH/SIDA, si bien apenas contempla aspectos relacionados con la Atención Farmacéutica (AF) a estos pacientes⁴.

La AF a pacientes externos en general y a pacientes VIH en particular, se ha consolidado a lo largo de los años en los servicios de Farmacia de los hospitales como un proceso asistencial que tiene cada vez más relevancia, por lo que debe incluirse en los programas de garantía de calidad y debe ser monitorizado y evaluado de forma continua. Teniendo en cuenta que la AF a pacientes externos es uno de los procesos que inciden de un modo más directo sobre el concepto que el cliente final (el paciente) adquiere de la organización (servicio de farmacia, hospital), es necesario conocer hasta qué punto la calidad de la asistencia que se presta satisface sus expectativas¹.

El objetivo general del proyecto es identificar y promover mejoras en la calidad de la atención sanitaria que reciben los pacientes VIH y SIDA en las Unidades Clínicas de los hospitales en nuestro país, incluyéndose y reforzando la perspectiva de AF.

Metodología

Para llevar a cabo el proyecto, durante el periodo Enero-Junio de 2012 se definieron las siguientes fases de trabajo.

En primer lugar, se realizó una revisión bibliográfica relacionada con la patología VIH-SIDA, con el objetivo de identificar y analizar trabajos publicados e indexados en OVID. En la misma, se recurrió a descriptores que incluyeran los términos "estándar, estándares de calidad e indicadores". Asimismo, se incluyeron dos aspectos esenciales para el proyecto, "seguridad de paciente" y "asistencia sanitaria o prestación de cuidados y aseguramiento de la calidad". El periodo dentro del cual se seleccionaron los estudios fue 2000-2011.

Tras la revisión bibliográfica se realizó una lectura crítica de las referencias de los artículos recuperados, en una fase de búsqueda secundaria, con objeto de identificar otras posibles referencias de interés para el proyecto.

A continuación, se llevó a cabo una fase de investigación cualitativa trabajando de forma presencial con los expertos participantes en el proyecto. Los criterios para seleccionar a los profesionales participantes en el grupo de trabajo fueron: Profesionales con una amplia experiencia en el área asistencial de su competencia. Profesionales de reconocido prestigio en sus ámbitos de trabajo. Profesionales motivados con aspectos relacionados con la mejora de la calidad. La elección adecuada de los miembros del panel, junto a la coordinación y la dirección del proyecto, se consideraron requisitos esenciales para que el resultado del proyecto tuviese validez interna, es decir, credibilidad y, por otra parte, validez externa y aplicabilidad. Finalmente los expertos participantes fueron un total de 10, en concreto: 1 responsable de Atención Primaria; 3 Farmacéuticos Hospitalarios miembros de la SEFH (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria); 4 clínicos de servicios de enfermedades infecciosas de diferentes hospitales del territorio nacional representando, uno de ellos, al grupo VACH (Grupo Español de Estudios VIH/ACH); 2 coordinadores con una amplia experiencia y formación en calidad asistencial, miembros pertenecientes a la junta directiva de la Sociedad Española de Calidad Asistencial (SECA).

La primera reunión presencial se llevó a cabo mediante dos técnicas: el grupo nominal y una variante de los grupos de discusión. La aplicación de las técnicas estuvo apoyada por un soporte informático que permitió la codificación y valoración jerarquizada de las propuestas mediante un sistema automatizado de votaciones. En este caso, se formuló una introducción explicativa del propósito de la reunión y presentación del proyecto. Se especificó el tiempo previsible que llevaría la reunión y qué duración tendría el proyecto. La sesión quedó registrada mediante grabadoras digitales sin identificación de la persona que hablaba en cada momento. Quedó garantizado el anonimato y la confidencialidad del material grabado.

Una vez elegidos los temas de debate y configurado el panel, para identificar las ideas sobre las que existía un mayor consenso, se pidió a los expertos que ponderasen, según la relevancia, cada una de las ideas que habían surgido durante el debate. La ponderación se realizó a través de una técnica interactiva con una escala de respuesta fijada de 0 a 5, donde 0 representaba que la idea propuesta no era relevante, en opinión del experto y 5, muy relevante.

En esta reunión se plantearon un total de cinco preguntas clave. Estas preguntas se elaboraron por consenso del grupo de investigación y de la dirección del proyecto a partir de la revisión realizada del tema en cuestión de los documentos revisados.

Las preguntas fueron presentadas de forma secuencial recogiendo y priorizando, a través de la votación de los

expertos, las distintas ideas surgidas para cada una de ellas. Las preguntas que se sometieron al debate de los expertos fueron las incorporadas a la tabla 1.

El debate finalizó con un resumen de las principales conclusiones de cada una de las preguntas planteadas, un listado inicial de posibles criterios de farmacia hospitalaria en la atención a pacientes con VIH-SIDA y una revisión de la agenda de trabajo del proyecto y la definición final de los objetivos específicos definidos para el proyecto, incluyéndose:

- Establecer la Cartera de Servicios de las Unidades Clínicas de atención a los pacientes VIH y SIDA en los hospitales.
- Identificar las principales barreras, dificultades o limitaciones que, en la actualidad, dificultan una atención de calidad conforme a los criterios establecidos por GESIDA en 2010.
- Identificar los principales riesgos para la seguridad del paciente VIH y SIDA.
- Identificar propuestas de actuación para promover una atención integral e integrada, una mayor coordinación de recursos y dispositivos asistenciales, el fomento de la autonomía del paciente y el apoyo a los familiares.
- Profundizar en la identificación de indicadores de calidad y de seguridad del paciente en el ámbito de la Farmacia hospitalaria implicados en el tratamiento de este tipo de patología.
- Analizar perfiles y necesidades de los propios profesionales para incrementar la seguridad de los pacientes.

Tabla 1. Cuestiones sometidas a debate por parte de los expertos participantes en el proyecto

Cartera de Servicios de las Unidades Clínicas de atención a los pacientes VIH y SIDA en los hospitales
– Actividad asistencial. – Atención centrada en el paciente. – Gestión del conocimiento.
Barreras, dificultades o limitaciones que, en la actualidad, dificultan una atención de calidad conforme a los criterios establecidos por GESIDA en 2010
– Limitaciones a la calidad asistencial en las unidades clínicas. – Fallos del Sistema de Salud. – Fallos de las unidades clínicas. – Riesgos para la seguridad del paciente VIH y SIDA.
Indicadores de calidad y de seguridad del paciente en el ámbito de la Farmacia hospitalaria
– Selección (adecuación) del fármaco. – Prescripción. – Preparación y dispensación. – Seguimiento del paciente. – Seguridad del paciente.
Actuaciones complementarias a las propuestas por GESIDA 2010 para un plan de mejora que contemple propuestas para mejorar la práctica clínica con pacientes VIH y SIDA
– Propuestas de actuación para promover una atención integral e integrada. – Promover una coordinación de recursos y dispositivos asistenciales. – Fomentar la autonomía del paciente y el apoyo a familiares. – Promover la implicación de los profesionales de las Unidades Clínicas, de la farmacia hospitalaria y de la Atención Primaria.
Competencias profesionales e investigación e innovación
– Perfil idóneo del profesional de las unidades clínicas. – Perfil idóneo del profesional de farmacia hospitalaria. – Necesidades de los profesionales para incrementar la seguridad de los pacientes. – Condiciones para promover la investigación traslacional en VIH y SIDA.

- Identificar condiciones para promover la investigación traslacional en VIH y SIDA.
- Diseñar un plan de mejora que contemple propuestas para mejorar la práctica clínica en pacientes VIH y SIDA.
- Consensuar un marco de actuaciones para promover mejoras en la calidad de la atención sanitaria de los pacientes VIH y SIDA en los hospitales del Sistema Nacional de Salud y llevar a cabo su difusión entre clínicos, gestores y administraciones sanitarias.

Posteriormente, de forma no presencial y tras la primera reunión, se constituyeron grupos de trabajo dedicados a elaborar y a profundizar diferentes aspectos del proyecto.

Para finalizar, en una última reunión, trabajando de nuevo con técnicas de investigación cualitativa, se llevó a cabo la última sesión presencial del proyecto.

La última fase del proyecto consistió en una reunión presencial, donde se perfilaron los objetivos de la primera reunión y se puso en común todo el trabajo que los subgrupos de trabajo habían elaborado para consensuar los contenidos. Además, se plantearon tres preguntas clave que se trabajaron mediante técnicas de investigación cualitativa, de nuevo al grupo nominal y a los grupos de discusión, apoyados por un sistema de radiofrecuencia que permitía ponderar ciertos aspectos para mostrar las cuestiones más prioritarias desde el punto de vista de los expertos. Concretamente, se trabajaron las siguientes cuestiones:

- Propuestas para mejorar la práctica clínica en pacientes VIH-SIDA, junto con un marco de actuaciones para promover mejoras en la calidad de la atención sanitaria de los pacientes VIH y SIDA en los hospitales del Sistema Nacional de Salud, y llevar a cabo su difusión entre clínicos, gestores y administraciones sanitarias.
- Identificación de los principales riesgos para la seguridad del paciente VIH y SIDA.
- Identificar propuestas de actuación para promover una atención integral e integrada, mayor coordinación de recursos y dispositivos asistenciales, el fomento de la autonomía del paciente y el apoyo a familiares.

Esta sesión finalizó con una primera propuesta consensuada de los elementos y contenidos que formarían parte del manual sobre la calidad de la atención sanitaria en pacientes VIH-SIDA por parte del grupo de expertos, junto con el establecimiento de una agenda de trabajo para que cada uno de los subgrupos finalizase y concluyese cada una de las secciones asignadas del manual.

De cada una de las reuniones presenciales, surgió un listado de propuestas e ideas en el grupo para cada una de las preguntas planteadas. Cada una de las tablas que

se muestran en los capítulos de resultados que se ofrecen a continuación, aparecen ordenadas según la media de mayor a menor puntuación o según la espontaneidad en defecto de la media.

Se incluyeron las siguientes medidas: espontaneidad (si una misma idea es espontáneamente sugerida por más de un experto o ideas coincidentes entre diferentes expertos). Media o intensidad de la recomendación (priorización de las propuestas en una escala de 0 a 5 puntos). Coeficiente de variación: midiendo la variabilidad de cada uno de las ideas aportadas. A mayor valor del coeficiente de variabilidad, mayor heterogeneidad entre los valores otorgados por los expertos a la idea propuesta y, a menor valor del coeficiente de variabilidad, mayor homogeneidad entre los valores otorgados por los expertos a la idea propuesta.

De esta primera selección de ideas, tanto los subgrupos de trabajo como el equipo de investigación han trabajado y priorizando aquellos elementos que describen y dan respuesta a cada uno de los objetivos planteados en el proyecto.

En concreto, en la correcta definición de los indicadores de calidad y de seguridad del paciente en el ámbito de la farmacia hospitalaria en el tratamiento del VIH-SIDA, se elaboró una ficha que describía cada aspecto a tener en cuenta para la posterior medición del indicador.

Por último, otro de los aspectos destacados en el desarrollo del proyecto consistió en la elaboración de actuaciones para mejorar la práctica clínica en los pacientes VIH-SIDA. En la primera reunión se definieron acciones que fueron priorizadas en la segunda reunión como áreas de mejora. Dichas áreas de mejora posteriormente se revisaron y sintetizaron según su nivel de prioridad.

Resultados

Finalmente, los criterios de calidad en el procedimiento de AF al paciente VIH considerados por los expertos como prioritarios se incluyen en la tabla 2.

En la tabla 3, se muestran las barreras definidas por los expertos. Las que fueron mas puntuadas por los expertos y que obtuvieron mayor puntuación en la valoración, superior a cuatro puntos sobre cinco, fueron: presión asistencial (4,25), Sistemas de gestión de personal (4,13), Seguridad y desconocimiento de la farmacoterapia (4,13), falta de cultura de calidad de los centros (4,00) y dificultades de acceso a la información (4,00).

En este sentido el proyecto identificó los principales riesgos clínicos para los pacientes VIH+ entre los que se destacaron: errores en las pautas con los cambios de tratamientos (4,67), falta de información de toda la medicación del paciente (4,67), falta de recursos asistenciales y de tiempo adecuado para realizar los procesos (4,67), falta de comunicación entre profesionales (4,33), desconocimiento de interacciones o eventos adversos (4,33).

Tabla 2. Criterios de calidad en el procedimiento de Atención Farmacéutica

ESTRUCTURA	
Local	
– Zona diferenciada debidamente señalizada, de fácil acceso y sin barreras arquitectónicas que facilite la comunicación y respete la confidencialidad.	
Material	
– Base de datos que integre toda la información farmacoterapéutica del paciente y se encuentre conectada con otros programas (gestión de medicamentos, datos de laboratorio, gestión de citas, etc.).	
– Sistema de historia farmacoterapéutica que recoja toda la medicación prescrita y dispensada, así como cualquier otra medicación que esté tomando el paciente.	
– Programa de gestión de citas.	
– Teléfono y conexión a Internet para facilitar el acceso a la información necesaria.	
– Preferentemente se dispondrá de sistemas robotizados de dispensación para disminuir los errores de dispensación y facilitar la gestión de stocks.	
– Sistema de control de caducidades.	
– Sistema de prescripción electrónica asistida o, en su defecto, impreso normalizado de prescripción en el que consten las especificaciones recogidas en la normativa de receta médica.	
Personal	
– La Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos deberá estar bajo la responsabilidad directa de un farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria.	
– Deberá disponer de farmacéuticos y personal de apoyo suficientes en número y competencia para realizar correctamente el proceso de atención al paciente y gestión de medicación.	
ACTIVIDAD	
General	
– Horario lo más amplio posible, preferiblemente mañana y tarde, y que cubra en todo caso el horario de consultas de la unidad de enfermedades infecciosas.	
– El periodo de dispensación se valorará individualmente, considerando las condiciones del paciente, el seguimiento correcto del tratamiento y la gestión de los recursos disponibles.	
– Es conveniente que el personal esté identificado mediante nombre y titulación.	
Dispensación	
– La dispensación sólo podrá realizarse mediante prescripción electrónica o impreso normalizado.	
– La dispensación se deberá registrar individual y electrónicamente y garantizar la correcta trazabilidad de los medicamentos dispensados respecto a paciente, fecha, medicamento dispensado y unidades dispensadas.	
– Los medicamentos se dispensarán preferiblemente en su envase original y, en todo caso, de forma que se garantice su correcta identificación, dosis, lote y caducidad.	
Atención farmacéutica	
– Se dispondrá de un modelo de Atención Farmacéutica individualizada.	
– Como mínimo el farmacéutico deberá atender al paciente al inicio del tratamiento y ante cualquier cambio o problema relacionado con la medicación.	
– Se deberá disponer de un sistema de selección de los pacientes con un mayor riesgo de problemas relacionados con los medicamentos.	
– El farmacéutico procurará averiguar el grado de conocimiento del paciente sobre su enfermedad y tratamiento, así como de aspectos de su estilo de vida que considere necesarios para planificar adecuadamente la toma de la medicación.	
– Deberá garantizar la adecuación del tratamiento prescrito en cuanto a indicación, dosis y pauta.	
– Proporcionará al paciente información oral y escrita adaptada a su nivel sociocultural.	
– Informará y ofrecerá consejo al paciente para minimizar la aparición de reacciones adversas.	
– Revisará la historia farmacoterapéutica del paciente, incluyendo automedicación y medicina alternativa, para poder prevenir, detectar y corregir problemas relacionados con la medicación.	
– Informará a los pacientes de las normas de dispensación, horarios y documentación requerida, y facilitará un nombre y un teléfono de contacto.	
– Asegurará la comprensión del tratamiento por parte del paciente.	
– Monitorizará y fomentará de forma activa la adherencia al tratamiento.	
– Facilitará los datos de adherencia a los clínicos mediante un informe periódico o preferentemente haciéndolos constar en la historia clínica.	
– Registrará las intervenciones farmacéuticas en la historia clínica.	

Tabla 2. *Criterios de calidad en el procedimiento de Atención Farmacéutica (cont.)***Comunicación con el equipo asistencial**

- El farmacéutico participará en todos los aspectos terapéuticos asistenciales relacionados con la farmacoterapia antirretroviral.
- Participará en sesiones periódicas conjuntas con los clínicos para valorar distintos aspectos relacionados con el tratamiento.
- Establecerá un modelo de informe y sistema de comunicación con los clínicos, con el envío periódico de información estandarizada.
- Potenciará la información al personal sanitario sobre aspectos relacionados con los medicamentos.
- Desarrollará e implementará de forma continua sistemas de información para el seguimiento clínico y económico dinámico y adaptado al paciente, al clínico, a la propia institución y a las autoridades sanitarias.

Docencia/formación

- Se deberá alcanzar un alto nivel de formación científica.
- Se participará en la docencia de farmacéuticos residentes y otros farmacéuticos.
- Se fomentará la docencia de todo el personal implicado en la unidad y se garantizará la docencia específica y la supervisión de todo personal de nueva incorporación.

Investigación

- Se realizarán estudios de investigación enfocados a la obtención de conocimientos relevantes para mejorar la utilización de medicamentos y su impacto clínico en los pacientes, así como investigación sobre los resultados clínicos y económicos de la Atención Farmacéutica al paciente VIH.
- Se fomentará la participación en estudios liderando o colaborando con otros grupos.

Calidad

- Se dispondrá de procedimientos normalizados de trabajo que sirvan como directrices de las actividades realizadas y que aseguren la calidad del proceso.
- Se elaborará un sistema de indicadores de actividad, económicos y de calidad.
- Se evaluarán regularmente los resultados obtenidos y se instaurarán acciones encaminadas a corregir posibles deficiencias detectadas.
- Se dispondrá de un sistema de recogida de quejas y reclamaciones y se realizará periódicamente una encuesta para valorar satisfacción de los pacientes.

Gestión

- Se participará en la evaluación y selección de los medicamentos antirretrovirales con criterios de eficiencia y adecuación a las necesidades de los pacientes.
- Se tomarán medidas para minimizar los costes del tratamiento mediante antirretroviral.
- Se implantarán sistemas de información que permitan la asignación de costes por paciente y por esquema de tratamiento.

Tabla 3. *Barreras, dificultades y limitaciones identificadas por los participantes en el proyecto***Barreras, dificultades o limitaciones**

- Presión asistencial.
- Sistemas de gestión de personal ineficientes.
- Desconocimiento de toda la medicación que toma el paciente (hospital-primaria-otras especialidades-automedicación).
- Falta de cultura de calidad en los centros, no se dispone de un registro adecuado de actividad.
- Dificultades de acceso a la información del paciente.
- El sistema no es ecuánime en medios y recursos, debería haber financiación específica de nuevas prestaciones.
- Escasa coordinación entre niveles asistenciales.
- Falta fomentar la cultura de seguridad del paciente.
- Mala definición de objetivos reales-relevantes.
- Falta potenciación acto único, mismo día medicación y la consulta.
- Brecha entre clínicos y gestores.
- No se dispone de tiempo para la detección y comunicación al paciente de efectos adversos e interacciones.
- Crisis económica, limitación del uso de recursos.
- Fallos, variabilidad práctica no medida.
- Variabilidad en la práctica clínica de los gestores, variabilidad práctica no medida.
- Escasa coordinación entre miembros de equipos multidisciplinares.
- Falta de formación en tratamiento ARV de otros profesionales que pueden atender al paciente (primaria, ingreso en otras salas, etc.).
- Resistencia al cambio, escasa receptividad a ideas externas.
- No se dispone de formación reglada para dar continuidad a las futuras generaciones.

Los principales resultados que se extrajeron del análisis de situación fue que la línea prioritaria de actuación debía pasar porque se produzca un enlace entre pacientes, especialistas y atención primaria. Igualmente se debería potenciar la gestión clínica de las unidades de VIH, el acceso a la información por parte de todos los profesionales que inte-

gran el seguimiento farmacoterapéutico a este tipo de pacientes y la mayor implicación por parte de estos.

En la tabla 4 se resumen los indicadores de estructura, procesos y resultados resultantes de la aplicación metodológica del proyecto. Destacan la disponibilidad de una consulta de AF al paciente VIH y la disponibilidad de farmacéu-

Tabla 4. Resumen de indicadores propuestos para la Atención Farmacéutica al paciente VIH

Indicadores de estructura			
N.º	Nombre	Medición	Estándar
1	Disponibilidad de consulta de atención farmacéutica al paciente VIH	Anual	100%
2	Disponibilidad de fármacos suficientes en número y competencia para realizar correctamente el proceso de atención farmacéutica	Anual	100%
3	Disponibilidad de un horario de dispensación adaptado a las necesidades del paciente	Anual	100%
4	Existencia de un plan de coordinación entre la Unidad de Enfermedades Infecciosas y la UFPE	Anual	100%
5	Disponibilidad de un sistema de control de caducidades	Anual	< 5%
6	Disponibilidad de prescripción electrónica para la medicación de uso hospitalario	Anual	100%
Indicadores de proceso			
7	Pacientes que inician o cambian de tratamiento atendidos por un farmacéutico	Trimestral	98%
8	Pacientes con informes de monitorización de la adherencia en la historia clínica	Trimestral	> 90%
9	Pacientes con monitorización de la adherencia	Trimestral	100%
10	Adecuación de las pautas iniciales de TARV a las guías españolas de tratamiento antirretroviral (GESIDA/Plan Nacional del SIDA)	Anual	95%
11	Existencia de un sistema de identificación de los pacientes con un mayor riesgo de problemas relacionados con la medicación	Anual	100%
12	Correcta disponibilidad de medicación	Trimestral	< 1%*
13	Adecuación en la selección del tratamiento antirretroviral de inicio entre la guía farmacoterapéutica y las guías nacionales (GESIDA/Plan Nacional del SIDA)	Anual	< 1%
14	Disponibilidad de procedimientos normalizados de trabajo	Anual	100%
15	Pacientes que inician o cambian de tratamiento a los que se les da información escrita	Trimestral	100%
16	Pacientes con registro de la medicación concomitante	Semestral	> 80%
17	Intervenciones farmacéuticas realizadas	Trimestral	95%
18	Pacientes con carga viral indetectable (< 50 copias/ml)	Semestral	> 80%
(*) Faltas de existencias que impliquen no poder realizar la dispensación			
Indicadores de resultado			
19	Pacientes naive con carga viral indetectable (< 50 copias/ml) en la semana 48 de tratamiento	Semestral	> 80%
20	Errores de dispensación	Trimestral	< 5%
21	Prescripciones validadas por el farmacéutico en inicios y cambios de tratamiento	Trimestral	98%
22	Pérdidas de seguimiento	Semestral	< 10%
23	Pacientes con problemas relacionados con la medicación (PRM) evitables	Trimestral	< 10%
24	Satisfacción del paciente	Anual	≥ 8 [#]
25	Intervenciones farmacéuticas aceptadas	Trimestral	> 90%
26	Formación continuada	Anual	≥ 1 [§]
27	Satisfacción del paciente (Quejas/Reclamaciones)	Anual	< 1% [§]
28	Participación en proyectos de investigación en VIH	Anual	≥ 1
29	Publicaciones y comunicaciones a congresos relacionadas con el VIH	Anual	≥ 1

[#]Medición con encuesta de satisfacción (escala de 1 a 10); [§]Número de cursos realizados durante el último año relacionados con la atención al paciente VIH; [§]Número de reclamaciones x 100/Número de pacientes atendidos.

Tabla 5. Plan de mejora para la atención al paciente VIH y nivel de prioridad considerado

Plan de mejora	Nivel de prioridad
1. Disponer de una historia clínica unificada entre todos los niveles asistenciales en el conjunto del sistema de salud (integración sistemas información electrónica)	5,00
2. Diseñar alianzas entre farmacia-unidades/servicios infecciosos-atención primaria	5,00
3. Poner en marcha unidades de gestión clínica para VIH/SIDA. Implantar la gestión clínica	5,00
4. Potenciar acto único asistencial (medicación, consulta, etc. en el mismo día)	4,67
5. Avanzar en el desarrollo entre los profesionales de una cultura de calidad y seguridad del paciente. Incentivar la realización de programas de calidad y seguridad por parte de sociedades científicas	4,67
6. Identificar perfiles de riesgo de pacientes que actualmente no reciben un tratamiento adecuado, por baja persistencia o cumplimiento, razones de residencia, etc.	4,67
7. Desarrollo institucional (hospital, consejería, SNS) de una estrategia basada en las herramientas de la web 2.0, fomentar la consulta electrónica, telemedicina con los pacientes y con atención primaria	4,67
8. Establecer un plan de formación/información al paciente buscando su mayor implicación en el proceso asistencial	4,67
9. Establecer criterios para la acreditación de servicios y unidades que atienden a pacientes VIH/SIDA	4,67
10. Reducir variabilidad en la toma de decisiones entre los gestores sanitarios de una misma y de distintas CCAA en lo referente a aspectos organizativos, prestaciones y terapéutica	4,67
11. Definición de objetivos (ligados a incentivos) clínicos, de enfermería y económicos	4,33
12. Promover la detección precoz en atención primaria	4,33
13. Que el clínico reciba información periódica de los resultados de la atención global que recibe el paciente en cualquier dispositivo asistencial	4,33
14. Reforzar la interconexión de los diferentes estamentos sanitarios con trabajadores sociales, ONG, asociaciones de pacientes, estructuras comunitarias, etc.	4,33
15. Fomentar y reforzar la coordinación entre niveles, con dos dianas: atención primaria y salud mental	4,33
16. Creación de consultas atención farmacéutica monográficas	4,33
17. Definir una cartera de servicios uniforme para el conjunto de las CCAA	4,33
18. Revisar los criterios para la formación de los futuros especialistas. Asegurar el relevo generacional	4,33
19. Que las sociedades científicas definan tiempos recomendados para atender a cada paciente por profesional	4,00
20. Insistir en las acciones para la prevención primaria: por ejemplo, ofrecer la posibilidad de incluir test VIH	4,00
21. Formación en gestión de economía de la salud para clínicos de unidades/servicios de infecciosos	4,00
22. Formación dirigida a profesionales de atención primaria y a otros especialistas para garantizar unos mínimos criterios de calidad asistencial en la atención al paciente VIH/SIDA. Formación específica en tratamiento ARV	4,00
23. Definir servicios específicos para perfiles de pacientes con necesidades especiales, por ejemplo pacientes en prisión	4,00
24. Reducir la variabilidad actual en la atención clínica que reciben los pacientes	3,67
25. Difundir información para promover la prevención primaria y secundaria. Diseñar soportes audiovisuales sobre enfermedad, tratamiento, adherencia	3,67
26. Difusión de proyectos/programas asistenciales en marcha o ya realizados entre los colectivos profesionales	3,67
27. Revisar los criterios para la contratación de personal para las unidades/servicios de infecciosos	3,67
28. Facilitar que el paciente acceda a su información clínica	3,67
29. Promover la implicación de enfermería en la investigación	3,33

ticos suficientes en número y competencia para realizar correctamente el proceso, dentro de los indicadores de estructura. De entre los de procesos, se primaron fundamentalmente que los pacientes que inician o cambian un tratamiento sean atendidos por un farmacéutico siempre, que los pacientes tengan informes de adherencia en la historia clínica, que los pacientes sean monitorizados para valorar su adherencia periódicamente y que la selección de pautas iniciales se adecuen a las guías de tratamiento nacionales. Por último, en cuanto a los indicadores de resultados, se primó que los pacientes tengan carga viral indetectable, una adherencia superior al 95%, que los pacientes naive tengan carga viral indetectable a la semana 48, que no existan errores de dispensación, que las dispensaciones sean validadas por un farmacéutico, se identifiquen las pérdidas de seguimiento, los problemas relacionados con los medicamentos y se mida la satisfacción de los pacientes. El Plan de Mejora para la atención al paciente VIH y nivel de prioridad considerado se expone en la tabla 5.

Discusión

La definición y desarrollo de la AF al paciente VIH+ se ha ido amoldando a los cambios existentes a nivel asistencial y farmacoterapéutico, llegando a ser a día de hoy un elemento clave en la actividad de la mayoría de centros hospitalarios en nuestro país⁵⁻⁷. Aunque el nivel actual de la AF en España es aceptable, aun dista de alcanzar los niveles de calidad y, sobre todo, homogeneidad, deseables⁸. La capacidad de generación de evidencias científicas que ha conllevado esta patología y la incorporación paulatina de nuevos fármacos ha supuesto que, en ocasiones, no existan unas pautas correctas y validadas de actuación destinadas a llevar a cabo un correcto seguimiento farmacoterapéutico de este tipo de pacientes^{9,10}.

Pese a los esfuerzos realizados y las recompensas obtenidas durante los últimos años, es necesario ser autocríticos para seguir mejorando¹¹⁻¹³. Indudablemente, se ha trabajado con diferentes lastres que han minado la posibilidad de maximizar la aportación a este tipo de pacientes, como se ha recogido en este documento¹⁴. Entre ellos destacan: presión asistencial, sistemas de gestión de personal ineficientes, escasa coordinación entre niveles asistenciales y, en consecuencia una falta de cultura de calidad en los centros.

Ni que decir tiene que estas carencias profesionales, repercuten indudablemente en la eficiencia de nuestro sistema sanitario. Si a eso le sumamos la perspectiva de los pacientes, donde podemos afirmar que todos tienen el derecho a disponer de una AF de calidad y adecuada a su nivel de enfermedad, podemos afirmar que el modelo actual, presente en la mayoría de centros hospitalarios, ya ha tocado techo y, por ello, es necesario establecer un sistema de mejora permanente¹⁵.

Lógicamente, hay que indicar que, una vez conocidos estos indicadores, es necesario identificar en qué medida son puestos en práctica y establecer un modelo de mejora

continua y reevaluación de los mismos, lo que generara una permanente actualización de los mismos y una reoptimización de los procesos asistenciales, especialmente los de AF.

En conclusión, con este documento se da respuesta a la creciente demanda por homogeneizar la labor asistencial y establecer criterios de calidad comunes que redunden un beneficio para el sistema sanitario y, en consecuencia, para los profesionales y los pacientes.

Bibliografía

1. Monte E, García A. Criterios e indicadores de calidad en atención farmacéutica a pacientes externos". En: Principios de Atención Farmacéutica y Práctica Clínica en Pacientes Externos. Madrid: GSK; 2007.
2. SESCOAM. Manual de calidad asistencial. SESCOAM servicio de salud de Castilla-La Mancha. Depósito legal: M. 19319-2009. Disponible en: www.sescam.jccm.es. [consultado el 15 de Febrero de 2012].
3. Informe ONUSIDA para el día mundial del SIDA 2011. Disponible en: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/JC2216_WorldAIDSday_report_2011_es.pdf [Consultado el 30 de Julio de 2012].
4. Von Wichmann MA, Locutura J, Blanco JR, Riera M, Suárez-Lozano I, Saura RM et al. Indicadores de calidad asistencial de GESIDA para la atención de personas infectadas por el VIH/SIDA. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;28(5):6-88.
5. ASHP Statement on the Pharmacist's Role in the Care of Patients with VIH Infection. *Am J Health-Syst Pharm* 2003;60:1998-2003.
6. Codina C, Delgado O. Recomendaciones para desarrollar un programa de atención farmacéutica al paciente VIH. Disponible en: http://www.sefh.es/sefhdescargas/arcVIHos/Paciente_VIH.pdf. [consultado el 15 de Febrero de 2012].
7. Criterios de calidad para la acreditación de los servicios de farmacia hospitalaria [Monografía]. Comunitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. Direcció General d'Ordenació, Avaluació i Investigació Sanitària. Valencia, 2005.
8. Ibarra O, Ortega L; en representación del Grupo VIH de la SEFH. Encuesta de la situación de la atención farmacéutica en el paciente con VIH en España. *Farm Hosp* 2008;32:170-7.
9. Documento de consenso de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA Respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la Inmunodeficiencia Humana. Disponible en: <http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidadcyrc2012-Docmentoconsenso-TAR-adulto-verpc.pdf>. [Consultado el 25 de Mayo de 2012].
10. Manual para la Acreditación de los Servicios de Farmacia Hospitalaria del Instituto para la Acreditación y Evaluación de las Prácticas Sanitarias (INACEPS). Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat, 2009.
11. Orden de 31 de julio de 2001 de la Conselleria de Sanitat de creación de las Unidades de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos (UFPE) (DOGV-4.064 de 14 de agosto de 2001).
12. Ventura JM, Sanfélix G, Monte E, Fernández EM, Alós M. Satisfacción percibida por pacientes infectados por el VIH con la unidad de atención farmacéutica a pacientes externos (UFPE). *Farm Hosp* 2005;29(2):134-9.
13. Panel de expertos de Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y Grupo de Estudio del Sida (GESIDA). Mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. Recomendaciones de la SPNS/SEFH/GESIDA. *Farm Hosp* 2008;32(6):349-57.
14. Morillo R, Jiménez R, Almeida C. Perspectiva multidisciplinar del apoyo a la adherencia antirretroviral en Andalucía Estudio AND-HALUSIDA. *Farm Hosp* 2012;36(5):410-23.
15. Morillo Verdugo R, Illaro Uranga A, Margusino Framinan L. Hacia un nuevo modelo de practica asistencial en la atención farmacéutica al paciente VIH+. *Farm Hosp* 2013;37(1):1-3.

ORIGINALES

Adalimumab *versus* etanercept en el tratamiento de la artritis reumatoide: análisis coste-efectividad

A. González Álvarez¹, M. Gómez Barrera², J. Borrás Blasco³ y E. J. Giner Serrer⁴

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

Resumen

Objetivo: Valorar el grado de efectividad y eficiencia de las dos alternativas principalmente utilizadas en nuestro ámbito, etanercept (ETN) y adalimumab (ADA), para el tratamiento de pacientes diagnosticados de artritis reumatoide (AR) en condiciones reales de la práctica clínica diaria.

Material y método: Se realizó un estudio observacional retrospectivo, cuyo horizonte temporal fue de 12 meses referidos al año 2012, en el que se analizaron las características de los pacientes, así como la efectividad y eficiencia de ETN y ADA en la población de estudio. Se estudiaron todos los pacientes de ambos sexos mayores de 18 años, diagnosticados de AR, atendidos en las consultas externas del Servicio de Reumatología del Sector Sanitario de Teruel. Se determinó el descenso medio del valor de DAS28 (DAS28r) de cada fármaco y se definió como unidad de efectividad en el estudio farmacoeconómico un valor DAS28 al inicio (DAS28a) inferior a 3,2 puntos y DAS28r mayor a 1,2 puntos. Como parámetro del estudio para determinar el coste-efectividad de ambas alternativas se utilizó el beneficio neto sanitario (BNS). **Resultados:** El valor medio de DAS28a fue 2,25 y 2,72 puntos para ETN y ADA respectivamente, con un valor DAS28r de 1,01 puntos superior para ETN, aunque sin ser estadísticamente significativo ($p > 0,05$). El cálculo del parámetro BNS obtuvo un valor igual a -0,121; IC95% (-0,951 a 0,709), sin embargo la inclusión del valor 0 en el intervalo de confianza hizo que no se observaran diferencias de coste-efectividad.

Conclusiones: Ambas alternativas son efectivas en el tratamiento de la AR, aunque parece existir una tendencia a favor de ETN en el grado coste-efectividad sin ser significativa.

PALABRAS CLAVE

Artritis reumatoide; Análisis coste-efectividad; Adalimumab; Etanercept; Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa; Disease Activity Score 28

Adalimumab versus etanercept in the treatment of active rheumatoid arthritis: cost-effectiveness analysis

Abstract

Purpose: To assess the effectiveness and efficiency of the two alternatives mainly used in our area, etanercept (ETN) and adalimumab (ADA), for the treatment of rheumatoid arthritis (RA) patients under real clinical practice.

Material and methods: We performed a retrospective observational study, where the time horizon was 12 months referred to the year 2012. We analyzed the characteristics of patients, and the effectiveness and efficiency of ETN and ADA in our study population. Inclusion criteria: patients over 18 years, diagnosed with RA treated at the outpatient clinic of the Rheumatology Health Sector of Teruel. We determined the mean decrease in DAS28 value (DAS28r) of each drug and we defined as a unit of effectiveness in pharmacoeconomic study, a DAS28 value at baseline (DAS28a) less than 3.2 points and DAS28r greater than 1.2 points. As parameter to determine the cost-effectiveness of both alternatives we used net health benefits (NHB).

Results: The average value of DAS28a was 2,25 and 2,72 points for ETN and ADA respectively, with a value of DAS28r 1,01 points higher for ETN, although not statistically significant ($p > 0.05$). NHB obtained a value of -0.121, 95% CI (-0.951 to 0.709).

Conclusions: Both alternatives are effective in the treatment of RA, although it seems to be a trend in favor of ETN in cost-effectiveness degree.

KEYWORDS

Rheumatoid arthritis; Cost-effectiveness analysis; Adalimumab; Etanercept; Tumor necrosis factor alpha antagonists; Disease Activity Score 28

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: agonzalezal@salud.aragon.es (Alejandro González Álvarez)

Introducción

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

El tratamiento de la AR según las American College of Rheumatology Recommendations de 2008 y la European League Against Rheumatism^{2,3} sugieren iniciar la terapia con fármacos modificadores de la enfermedad (FAMES) tradicionales o combinación de los mismos, siendo el metotrexato (MTX) el fármaco de elección en pacientes que no hayan sido tratados anteriormente debido a su excelente perfil de eficacia y seguridad. Si la respuesta a monoterapia con MTX es inadecuada después de tres meses de tratamiento, estas guías recomiendan el uso de la terapia combinada, a base de MTX, sulfasalazina e hidroxicloroquina o la combinación de MTX y un fármaco inhibidor del factor de necrosis tumoral α (anti-TNF) tal como adalimumab (ADA), etanercept (ETN), infliximab (INFX), certolizumab pegol o golimumab.

Estas recomendaciones^{2,3} contemplan el cambio de un anti-TNF por otro en caso de que no se consiga un resultado satisfactorio. Si a pesar de ello el paciente no responde, se pueden utilizar otras alternativas como la administración de MTX junto con abatacept, tocilizumab y rituximab.

Desde el punto de vista farmacoeconómico, en la actualidad cada vez se emplean con más asiduidad los análisis coste-efectividad de los nuevos medicamentos y/o tecnologías sanitarias a la hora de tomar decisiones sobre su precio, nivel de financiación o su inclusión en formularios y guías terapéuticas. Los estudios de coste-efectividad permiten conocer el coste y la efectividad incremental de una nueva terapia cuando se compara con las opciones ya existentes en un paciente con la enfermedad diana evaluada, y proporcionan una estimación de la eficiencia de este nuevo medicamento y/o tecnología sanitaria versus las alternativas ya disponibles. Este tipo de análisis económico pretende maximizar la eficiencia a la hora de asignar los recursos existentes desde una perspectiva social⁴.

En un estudio reciente, los costes estimados por paciente y año de tratamiento con fármacos tales como ETN, ADA e INFX ascendían a 12.313€, 13.367€ y 10.966€ respectivamente⁵. Del análisis de estos datos y el desarrollo e incorporación al mercado de nuevos fármacos biológicos en el tratamiento de esta patología, se desprende que la AR es una enfermedad que genera un importante coste para el Sistema Nacional de Salud.

Algunos trabajos han propuesto soluciones a este hecho, como el estudio PRAXIS⁶ donde se puso de manifiesto los importantes ahorros económicos que podría suponer la utilización de ciertas alternativas igual de eficaces pero con unos costes de adquisición menores, es decir, el uso de ETN en lugar de otros anti-TNFs como INFX y ADA. En esta misma línea se han publicado nuevos resultados^{7,8} que apoyan los datos obtenidos en el estudio PRAXIS, sin embargo otros estudios obtienen un mejor perfil de coste-efectividad para ADA^{9,10}.

Así pues, es evidente la gran heterogeneidad de las distintas evaluaciones económicas realizadas en este grupo de fármacos, lo que hace difícil la toma de decisiones por parte del clínico a la hora de elegir el tratamiento más coste-efectivo para el paciente con AR.

El presente estudio intenta valorar el grado de efectividad y eficiencia de las dos alternativas principalmente utilizadas en nuestro ámbito, ETN y ADA, para el tratamiento de pacientes diagnosticados de artritis reumatoide en condiciones reales de la práctica clínica diaria.

Material y método

Pacientes

Se estudiaron todos los pacientes de ambos sexos mayores de 18 años, diagnosticados de AR, atendidos en las consultas externas del Servicio de Reumatología del Sector Sanitario de Teruel. Los criterios de inclusión fueron: haber fracasado al tratamiento con FAMES tradicionales, no haber recibido previamente tratamiento con fármacos anti-TNFs y permanecer con tratamiento activo al menos 12 meses. Los criterios de exclusión incluyeron: diagnóstico de patologías autoinmunes como espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y administración de abatacept o rituximab.

Método

Se realizó un estudio observacional retrospectivo, cuyo horizonte temporal fue de 12 meses referidos al año 2012, en el que se analizaron las características de los pacientes, así como la efectividad y eficiencia de ETN y ADA en la población de estudio. La obtención de los datos se realizó de forma retrospectiva, mediante la consulta de las historias clínicas de pacientes seleccionados. El estudio obtuvo la autorización del Comité Ético de Aragón y el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS) y fue clasificado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) como estudio de posautorización con otros diseños diferentes al de seguimiento prospectivo (EPA-OD).

El esquema de dosificación seguido para ETN y ADA fue de 50 mg administrados una vez a la semana y 40 mg cada dos semanas respectivamente.

Se analizaron las variables demográficas edad y sexo y las variables clínicas al inicio del tratamiento anti-TNF: creatinina, urea, albúmina, MDRD-4, GOT, GPT, proteína C reactiva (PCR), factor reumatoide (FR), velocidad de sedimentación globular (VSG), recuento de leucocitos, hemoglobina, número de comorbilidades presentes en el paciente, ingresos hospitalarios, FAMES prescritos con anterioridad, miligramos de MTX semanales, años de evolución de la AR, Disease Activity Score 28 (DAS28)¹¹ previo al inicio de la terapia anti-TNF (DAS28i). Todas ellas, variables que permitieron analizar la homogeneidad de las poblaciones y el control de posibles factores de confusión en el desarrollo del estudio.

Tras ello, se determinó el descenso medio del valor de DAS28 (DAS28r) de cada fármaco tras 12 meses de terapia anti-TNF, calculado como la diferencia de los valores DAS28i (Disease Activity Score 28 previo al inicio de la terapia anti-TNF) y DAS28a (Disease Activity Score 28 actual tras 12 meses de tratamiento), lo cual permitió comparar la efectividad de ambos tratamientos.

En el estudio farmacoeconómico se definió como unidad de efectividad un valor DAS28a inferior a 3,2 puntos y DAS28r mayor a 1,2 puntos (Efectividad = DAS28a < 3,2 + DAS28r > 1,2) según los criterios de respuesta establecidos por la Sociedad Española de Reumatología¹².

El tipo de estudio seleccionado para efectuar la evaluación económica fue un análisis de coste-efectividad¹³ utilizando la perspectiva del hospital e incluyendo exclusivamente costes directos (coste de adquisición de los medicamentos anti-TNFs, costes de pruebas complementarias, exámenes radiológicos y visitas al reumatólogo), no incluyendo costes indirectos (pérdidas de productividad por bajas laborales, ausencia al trabajo, etc.).

Se calculó la diferencia media de costes unitarios por proceso (número de analíticas ordinarias, número de visitas al reumatólogo y número de pruebas radiológicas) entre los dos grupos de tratamiento (costes ETN-costes ADA) a través de la consulta de bases de datos como e-salud, permitiendo ver si existían diferencias significativas en estas variables y su sesgo en el estudio.

Como parámetro del estudio para determinar el coste-efectividad de ambas alternativas se utilizó el beneficio neto sanitario (BNS)¹⁴ expresado como:

$$BNS = \Delta E - \left(\frac{\Delta C}{\lambda} \right) = (E_a - E_e) - (C_a - C_e)/\lambda$$

donde ΔE y ΔC E_a representa la efectividad media de ADA y E_e la efectividad media de ETN en la población de estudio. C_a y C_e representa los costes medios por paciente/año de ADA y ETN respectivamente, y λ el valor umbral de disponibilidad a pagar estimado en 30.000 € por unidad de efectividad adicional¹⁵. El intervalo de confianza al 95% (IC95%) se calculó de la manera siguiente¹⁶:

$$BNS \pm 1,96 [S^2 \Delta E + \frac{1}{R^2 S^2 \Delta C} - 2/RS^2 (\Delta E, \Delta C)/n]^{0,5}$$

siendo $S^2_{\Delta E}$ la varianza muestral de ΔE , $S^2_{\Delta C}$ la varianza muestral de ΔC y $S^2_{\Delta E, \Delta C}$ la covarianza de ΔE y ΔC ; n el tamaño de la muestra de pacientes; $R = \lambda$.

Para la interpretación de dicho parámetro se consideró que valores de BNS > 0 determinaban que el tratamiento con ADA era más coste-efectivo, mientras que valores de BNS < 0 correspondían a ETN como la alternativa más coste-efectiva.

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

Análisis de sensibilidad

Dado que todo modelo económico lleva asociado cierto nivel de incertidumbre debido a las asunciones realizadas, se realizó un análisis de sensibilidad univariante y de tipo umbral con aquellas variables en las que se estimó tenían incertidumbre asociada, variando los valores adoptados en el escenario base dentro de un rango que osciló entre $\pm 50\%$. Las variables utilizadas fueron: coste medio por paciente/año, efectividad alcanzada para ADA y ETN respectivamente y valor λ (umbral de disponibilidad a pagar por unidad de efectividad adicional).

Cálculo del tamaño muestral y análisis estadístico

Se calculó el tamaño de muestra necesario para estimar con una precisión de 250 € el coste medio por paciente/año de los tratamientos seleccionados. Se consideró un nivel de confianza del 95% y una desviación estándar esperada de 500 €. Todos los cálculos se realizaron con el software EPIDAT 3.1, obtenido a través de la web del Servicio Gallego de Salud (SERGAS).

Se analizaron las frecuencias expresadas en porcentajes de pacientes para variables cualitativas, y para las variables cuantitativas se calculó la media y desviación estándar (DE). Se comprobó la normalidad de la distribución con la prueba Shapiro-Wilk y la homogeneidad de varianzas mediante la prueba de Levene. Al no cumplir el supuesto de normalidad se aplicaron pruebas no paramétricas. Así para comparar variables cuantitativas independientes se utilizó el test U de Mann-Whitney y para variables cualitativas se empleó el test χ^2 .

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

Resultados

El tamaño muestral necesario según el nivel de confianza y precisión definidos fue de 32 pacientes, 16 para cada grupo de tratamiento.

Se incluyeron un total de 40 pacientes, de los cuales 21 fueron tratados con etanercept y 19 con adalimumab. De éstos, 3 pacientes tratados con ETN discontinuaron el tratamiento, 2 por efecto adverso o intolerancia al tratamiento y 1 por reactivación de la AR. En el grupo de ADA discontinuaron 4 pacientes, de los cuales 3 por efecto adverso y uno por reactivación de AR. Las diferencias entre grupos referentes a las pérdidas por

discontinuación de tratamiento no fueron significativas ($p > 0,05$).

Se analizaron las características demográficas y clínicas iniciales de los pacientes previo tratamiento con anti-TNFs (tabla 1). No se observaron diferencias estadísticamente significativas para la mayoría de las variables en los dos grupos de tratamiento, excepto para el valor de VSG ($p = 0,028$).

El valor medio de DAS28a fue 2,25 y 2,72 puntos para ETN y ADA respectivamente (tabla 2), con un descenso del valor DAS28 (DAS28r) de 1,01 puntos superior para ETN, aunque sin ser estadísticamente significativo ($p > 0,05$).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas iniciales de los pacientes con AR previo al tratamiento con fármacos anti-TNFs

Variable (unidades)	Etanercept (n = 21) Media (DE)	Adalimumab (n = 19) Media (DE)	p
Edad (años)	60,25 (14,4)	55,67 (12,2)	0,405 ^a
Sexo (%)			
Femenino	63	37	0,370 ^b
Masculino	33	67	
Creatinina (mg/dl)	0,80 (0,15)	0,86 (0,14)	0,623 ^a
Urea (mg/dl)	38,25 (9,13)	2,83 (7,52)	0,289 ^a
Albúmina (g/dl)	4,15 (0,33)	3,83 (0,53)	0,238 ^a
MDRD-4 (ml/min/1,73 m ²)	86,09 (20,5)	88,75 (8,43)	0,326 ^a
GOT (UI/L)	19,38 (3,33)	28,50 (16,2)	0,359 ^a
GPT (UI/L)	20,38 (7,34)	28,17 (16,8)	0,364 ^a
PCR (mg/dl)	9,82 (9,10)	18,36 (31)	0,673 ^a
FR (UI/ml)	108,9 (99,8)	167,63 (140,3)	0,186 ^a
VSG (mm/1 ^a h)	36 (16,8)	28,67 (26,8)	0,028 ^{a*}
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	7,20 (0,96)	7,60 (2,87)	0,472 ^a
Hemoglobina (g/dl)	13,38 (1,19)	14,00 (1,89)	0,161 ^a
Número de comorbilidades	2,00 (1,06)	3,67 (3,07)	0,206 ^a
Ingresos Hospitalarios	0,30 (0,94)	0,90 (1,37)	0,164 ^a
Número de FAMEs	2,00 (0,92)	1,50 (0,54)	0,523 ^a
MTX (mg/semanal)	11,25 (2,67)	11,25 (3,06)	0,849 ^a
Evolución AR (años)	8,48 (4,39)	5,95 (5,64)	0,257 ^a
DAS28i	4,40 (0,61)	3,86 (0,93)	0,161 ^a

PCR: Proteína C reactiva; FR: Factor reumatoide; VSG: Velocidad de sedimentación globular; MTX: Metotrexato; DE: Desviación estándar; *Valor estadísticamente significativo. Análisis estadístico: ^aTest U de Mann-Whitney, ^bTest χ^2 ; nivel de significación $p < 0,05$.

Tabla 2. Comparación de los valores de DAS28a y DAS 28r tras 12 meses de tratamiento en los dos grupos de pacientes con AR

Variable (unidades)	Etanercept (n = 21)	Adalimumab (n = 19)	p
DAS28a (media $\pm$ DE)	2,25 (1,18)	2,72 (0,83)	0,730 ^a
DAS28r (media $\pm$ DE)	2,15 (1,32)	1,14 (1,27)	0,184 ^a

DAS28a: Disease Activity Score 28 actual tras 12 meses de tratamiento; DAS28r: Diferencia entre los valores DAS28i y DAS28a; DE: Desviación estándar; *Valor estadísticamente significativo. Análisis estadístico: ^aTest U de Mann-Whitey, nivel de significación $p < 0,05$.

Tabla 3. Diferencia de costes de los distintos procesos seleccionados en los dos grupos de tratamiento durante el periodo de estudio

	Coste medio unitario por proceso ^d (€)	Etanercept (DE)	Adalimumab (DE)	DC (€)	p
Nº de analíticas ordinarias (bioquímica, hemograma, coagulación).	40,29	3,30 (1,64)	4,0 (2,63)	- 28,2	0,673 ^c
Nº de visitas al reumatólogo.	106,26 ^a 63,76 ^b	3,30 (1,64)	4,0 (2,63)	- 446,3	0,673 ^c
Nº de pruebas radiológicas		1,40 (1,17)	3,80 (5,20)	- 1.437,8	0,120 ^c
– Radiografía de tórax	16,5				
– Radiografía general	14,6				
– Edad ósea	14,1				
– Mamografía	24,2				
– Eco de abdomen	233,9				
– RMS	204,6				
– TC craneal	76,9				
Días de ingreso hospitalario.	452,73	2,60 (8,22)	4,20 (7,25)	-7.243,7	0,197 ^c

^dCostes medios unitarios por proceso obtenidos de la base de datos e-salud (<http://www.oblikue.com/bddcostes>); DC: Diferencia de costes medios en euros entre los dos grupos de tratamiento (costes ETN-costes ADA); TC: Tomografía computarizada; RMS: Resonancia magnética simple;

^aCoste de la primera visita; ^bCoste de las visitas sucesivas; DE: Desviación estándar; *Valor estadísticamente significativo. Análisis estadístico: ^cTest U de Mann-Whitey; nivel de significación p < 0,05.

Las diferencias de costes medios por proceso (número de analíticas, número de visitas al reumatólogo y pruebas radiológicas) practicados en cada grupo de tratamiento, no mostraron en ninguno de los casos considerados diferencias entre ellos (tabla 3).

Los costes de adquisición por unidad, coste/mg, coste medio por paciente/año y efectividad (% de pacientes que cumplen el objetivo definido) quedan reflejados en la tabla 4. Teniendo en cuenta solo los costes de ambos fármacos, el uso de ADA representa un gasto adicional por paciente/año de 935,88 € con respecto al uso de ETN (p > 0,05). La efectividad media calculada a partir del conjunto de la población, incluyendo las pérdidas por ineficacia, efecto adverso o intolerancia, mostró valores similares para ETN y ADA (p = 0,661).

El cálculo del parámetro BNS obtuvo un valor igual a -0,121; IC 95% (-0,951 a 0,709), sin embargo la inclusión del valor 0 en el intervalo de confianza hizo que no

se observaran diferencias de coste-efectividad entre ambas alternativas.

El análisis de sensibilidad realizado (figuras 1-3) mostró que el valor de BNS en función de la variación de los parámetros ΔE , ΔC y λ obtuvo en todos los casos un resultado inferior a 0, lo que confirmó la robustez del modelo.

Discusión

El análisis de las características demográficas y clínicas por grupo de tratamiento, revelaron la no existencia de diferencias significativas en la mayoría de los parámetros, sólo el valor de VSG mostró diferencia entre ellos (p = 0,028). Este resultado pone de manifiesto que los pacientes tuvieron unas características similares y comparables al inicio del tratamiento. La distribución de sexos en función de la asignación del tratamiento anti-TNF, mostró una mayor proporción de mujeres en el grupo de ETN

Tabla 4. Costes medios unitarios y efectividad media alcanzada en ambas alternativas de tratamiento evaluadas, referido al periodo de 2012

Fármaco	Coste de adquisición por unidad (€)	€/mg	€/paciente/año media $\pm$ DE	Efectividad* (% pacientes)
Etanercept	911,23	18,22	10.934,76 $\pm$ 423	58%
Adalimumab	989,22	24,73	11.870,64 $\pm$ 547	49%

Costes medios de adquisición referidos a PVL + IVA (4%) más deducciones del 7,5% estipulada por el Real Decreto-ley 8/2010. *Porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo definido (Efectividad = DAS28a < 3,2 + DAS28r > 1,2), teniendo en cuenta las pérdidas de pacientes por ineficacia, efecto adverso o intolerancia al tratamiento. DE: Desviación estándar.

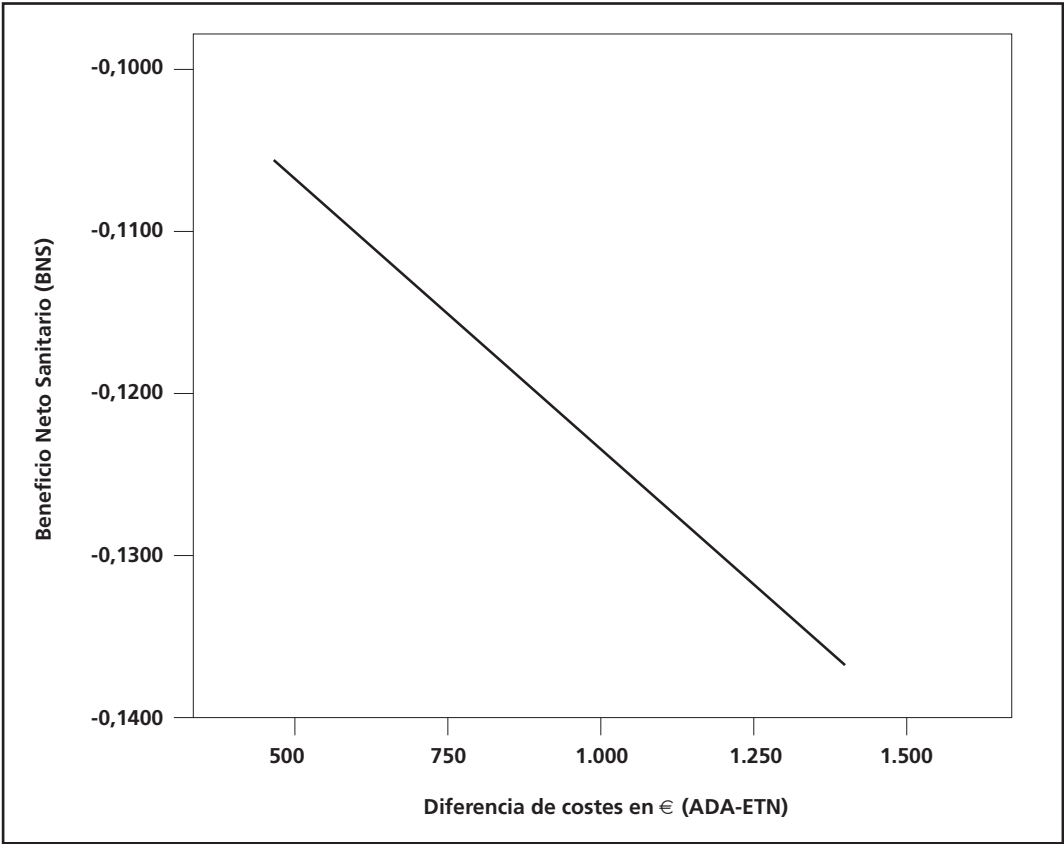


Figura 1. Análisis de sensibilidad univariante de la diferencia de costes (ΔC) de ambas alternativas y el valor de BNS.

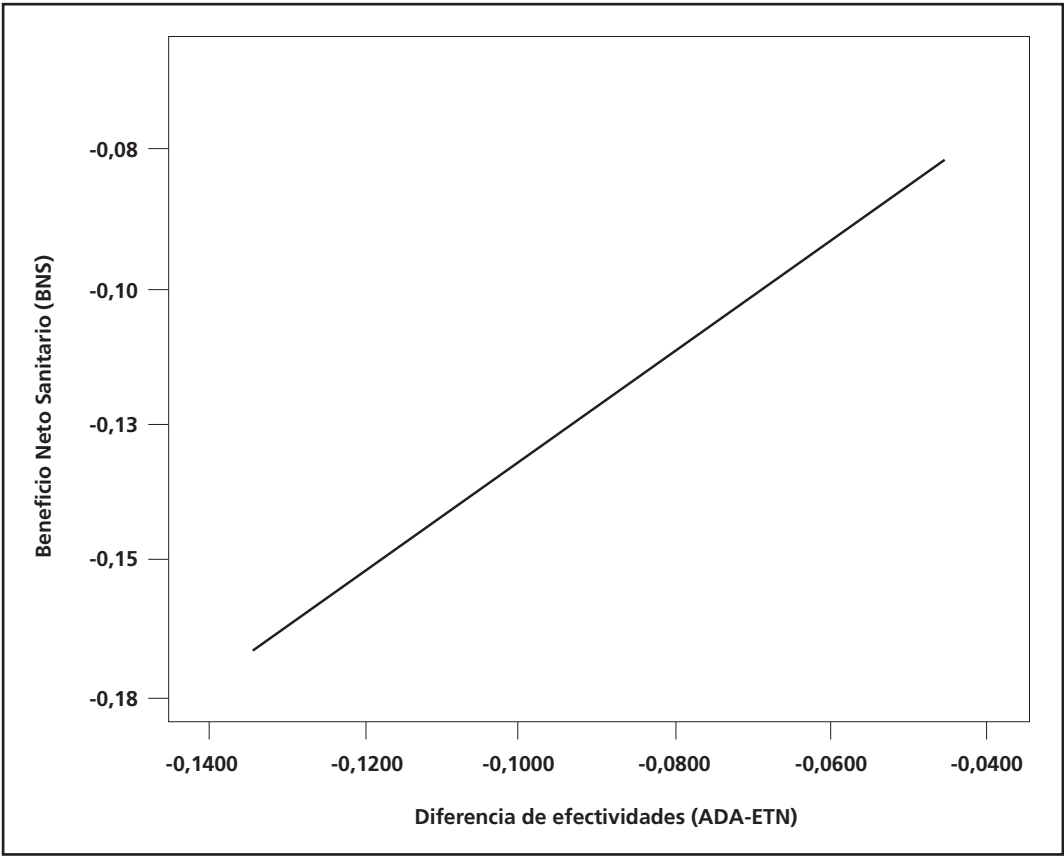


Figura 2. Análisis de sensibilidad univariante de la diferencia de efectividad (ΔE) de ambas alternativas y el valor de BNS.

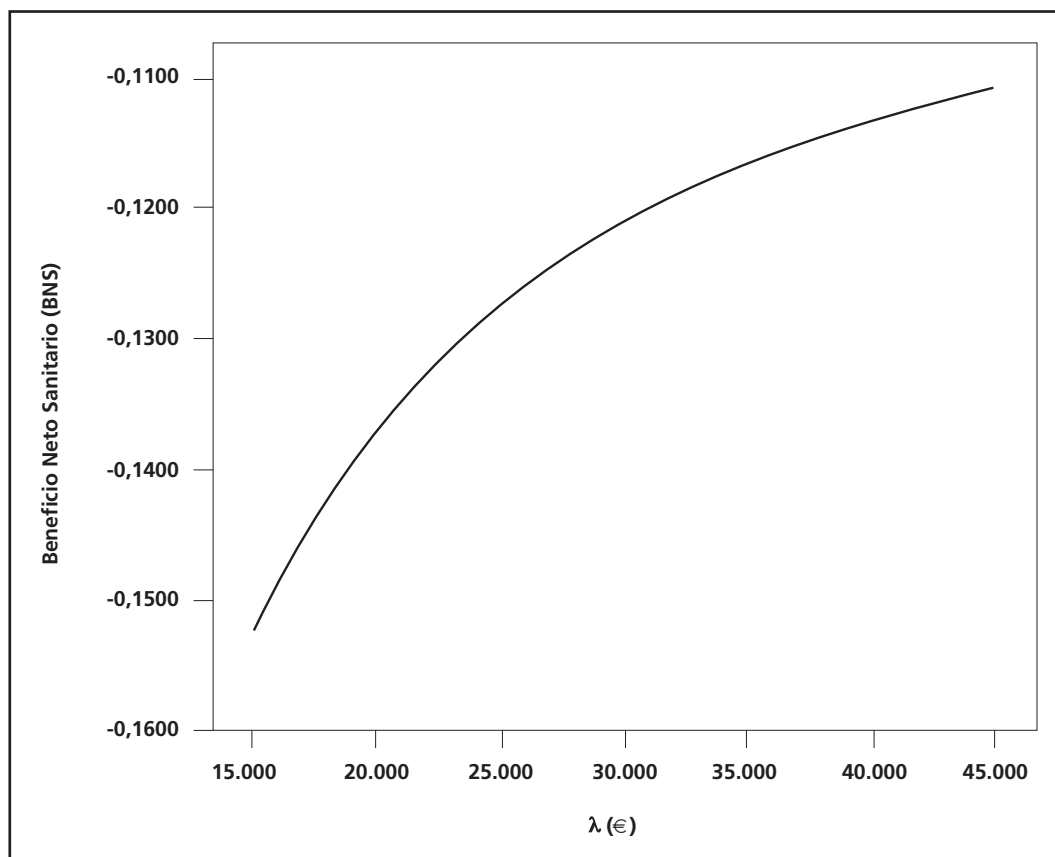


Figura 3. Curva de aceptabilidad de coste-efectividad en función de la variación del valor λ .

frente una mayor cantidad de hombres para el grupo tratado con ADA sin ser significativa esta diferencia, posiblemente por el tamaño de la población incluida en el trabajo ($p = 0,370$). Ello contrasta con otros estudios donde existía una mayor proporción de mujeres en todos los grupos de tratamiento^{17,18}.

Los años desde el diagnóstico de la AR en toda la población de pacientes, refleja que esta patología presentó una evolución larga, con una media de $7,22 \pm 5,09$ años y con una actividad alta, con valores de DAS28i de 4,40 y 3,86 puntos para ETN y ADA respectivamente.

Hasta el momento no se dispone de estudios comparativos entre los diferentes fármacos anti-TNFs ("head to head"), ello a pesar de que existen ensayos clínicos pivotaes en fase III frente a placebo, de diseños similares y poblaciones comparables en los que han demostrado su eficacia y seguridad en pacientes con AR. Sin embargo no existe suficiente evidencia para determinar qué régimen debería ser usado preferiblemente en primera línea de tratamiento¹⁹. En este sentido, la Comisión de Evaluación del Medicamento de los Hospitales del Sistema Sanitario Público de Aragón²⁰ (CEMA) en su resolución del 12 de mayo de 2011, aprobó el documento de selección de terapias biológicas en AR, espondiloartropatías y artritis idiopática crónica juvenil en los Hospitales del Sistema Sanitario Público de Aragón. Dicha resolución, en su anexo I, establece como primer nivel de tratamiento para pacientes con AR el uso de anti-TNF subcutáneo (ETN o

ADA) o bien infliximab (INFx) a dosis de 3 mg/kg preferiblemente si el peso del paciente es inferior a 70 kg. Así pues, la comparación indirecta entre las distintas alternativas terapéuticas disponibles se hace necesaria a fin de poder realizar una elección correcta y surge como única forma de estimar la eficacia relativa de un tratamiento frente a otro.

En nuestro estudio la efectividad entre ambas terapias, medida a través del descenso medio de DAS28 (DAS28r) no mostró diferencias significativas ($p = 0,184$), pero sí una mayor reducción en su valor absoluto para ETN ($2,15 \pm 1,32$ puntos). La relación de este parámetro y otros como el Health Assessment Questionnaire (HAQ) con la calidad de vida del paciente, ha sido corroborada en algunos estudios donde la actividad de la enfermedad es también un factor condicionante de la pérdida de calidad de vida²¹.

Por otro lado, se han publicado algunas revisiones sistemáticas y metaanálisis que en sus comparaciones indirectas no encontraron diferencias de eficacia entre los anti-TNFs estudiados^{22,23}. Sin embargo, éstas si fueron localizadas en el metaanálisis llevado a cabo por Schmitz *et al*²⁴ que abarcó un total de 16 ensayos clínicos en los que todos los anti-TNFs habían mostrado una marcada eficacia frente a placebo. En las variables ACR20, ACR50 y HAQ, ETN y certolizumab parecían ser los que mejores resultados obtenían con respecto al resto de fármacos comparados (INFx, ADA y golimumab).

A nivel del análisis farmacoeconómico, en primer lugar, los costes medios por proceso (nº de analíticas ordinarias practicadas, nº de visitas al reumatólogo, nº de pruebas radiológicas y costes por días de ingreso hospitalario) no evidenciaron diferencias entre grupos ($p > 0,05$ en todas las comparaciones, tabla 3), aunque sí unos menores costes en términos absolutos en esta diferencia (DC) para ETN. Los costes medios por paciente y año fueron superiores para ADA, estimándose esta cuantía en 935,88 € más al año que si el mismo paciente era tratado con ETN.

Estudios recientes llevados a cabo en Estados Unidos^{25,26} sobre pacientes que recibían tratamiento con fármacos anti-TNFs para artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, obtuvieron para las indicaciones estudiadas y todos los pacientes, ya fueran de nuevo inicio ("naive") o continuadores de la terapia anti-TNF, un menor coste por paciente y año para ETN frente a ADA e INFx, siendo estos últimos un 18% y un 57% más costosos que el primero. Ambos estudios presentan la ventaja de estar realizados en condiciones de uso real, aportando información detallada sobre su prescripción, utilización y costes, conclusión que también puede obtenerse de nuestro trabajo.

Con relación a este aspecto, Carter et al.¹⁷ en su trabajo publicado en 2012, donde se evaluaron las características de utilización y el coste durante el primer año de tratamiento para ADA, ETN e INFx en una población de 1.696 pacientes diagnosticados de AR, mostró unos costes directos por paciente y año de 14.991 \$, 13.261 \$ y 18.139 \$ respectivamente ($p < 0,0001$).

En nuestro país, el estudio PRAXIS⁶ en el año 2007, determinó como la utilización de ETN en el tratamiento de la AR supuso ahorros semestrales por paciente frente a ADA de 906,68 €. En nuestro caso, aunque obtenidas las mismas conclusiones, las diferencias no fueron significativas y los ahorros conseguidos fueron más modestos, posiblemente debido al reducido tamaño de la población de estudio.

En segundo lugar, teniendo en cuenta los criterios de efectividad fijados en el estudio farmacoeconómico¹², y basados en las recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología, ETN alcanzó un porcentaje de efectividad ligeramente superior (58%) frente a ADA (49%) ($p = 0,661$).

El parámetro beneficio neto sanitario (BNS) fue inferior a 0, indicando que de ambas alternativas ETN parece ser la más coste-efectiva, sin embargo la inclusión en el IC 95% (-0,951 a 0,709) del valor 0, hace que la toma de decisión a favor de una de ellas esté sujeta a cierta incertidumbre.

Así, algunos autores recomiendan el uso del BNS como alternativa al cociente coste-efectividad incremental (CCEI)¹⁴, a pesar de ser el parámetro más utilizado de manera rutinaria para la toma de decisiones en política sanitaria, cuando ambas alternativas se sitúan en los cuadrantes II o IV del plano coste-efectividad²⁷.

Sin embargo, en este trabajo para el cálculo del BNS se ha estimado un valor $\lambda = 30.000$ € como umbral de disponibilidad a pagar por una unidad adicional de efec-

tividad¹⁵. Este parámetro está sujeto a no poca controversia debido a que en España, al igual que en la mayoría de países de Europa o del mundo, no existe un valor umbral oficial del coste por unidad adicional de efectividad que sea capaz de reflejar la disponibilidad a pagar de la sociedad, por lo que algunos estudios proponen valores para este umbral debiendo situarse entre los 9.000 € - 38.000 €²⁸ o los 30.000 € - 45.000 €¹⁵.

En tercer lugar, los resultados obtenidos en el estudio no están exentos de cierto grado de incertidumbre en las estimaciones realizadas. Así pues, el análisis de sensibilidad realizado nos ha permitido minimizar los posibles errores y comprobar la robustez del modelo. Como muestran las figuras 1-3, la modificación de las variables sometidas a incertidumbre tales como el coste medio por paciente/año, efectividad alcanzada para ADA y ETN respectivamente y valor λ , muestran en todos los casos valores negativos, lo que concuerda con el valor de BNS obtenido y determina la robustez del modelo.

Con todo ello, la reducción de costes aún con lo expuesto en nuestro estudio, podría venir dada por la adopción de ciertas estrategias adicionales como la administración de dosis inferiores a los 50 mg semanales de ETN igualmente eficaces en el tratamiento de la AR, la ampliación de los intervalos de dosificación de ETN y ADA²⁹ o la adopción de nuevas estrategias que permitieran compartir los riesgos o incertidumbres entre el financiador y la industria farmacéutica. Tal es el caso de los llamados "Risk Sharing Agreements" o Acuerdos de Riesgo Compartido³⁰ (ARC), de los cuales podríamos destacar los ARC vinculados a resultados en salud. A pesar de ello, este tipo de iniciativas están poco implantadas en el marco del Sistema Nacional de Salud, lo que nos debería hacer reflexionar sobre la premisa de que un nuevo modelo de financiación es posible.

A pesar de todo, el presente estudio presenta varias limitaciones, como ser un estudio abierto no controlado, realizado durante un periodo de tiempo limitado y con un número pequeño de pacientes, posiblemente debido a la dificultad en nuestro Hospital para recabar un mayor tamaño muestral, consecuencia de una gran dispersión y densidad poblacional pequeña. Las conclusiones obtenidas sólo son aplicables a los fármacos anti-TNFs evaluados (ETN y ADA) y no pueden hacerse extensibles a otros fármacos del mismo grupo.

En el análisis farmacoeconómico sólo se incluyen costes directos de adquisición y no se incluyen costes indirectos que puedan surgir durante el tratamiento (bajas laborales, desplazamientos al hospital, pérdidas de productividad, etc.)

No obstante los resultados son demostrativos de los valores de efectividad y eficiencia obtenidos en la práctica clínica y queda reflejada la necesidad de que se realicen trabajos comparativos más extensos y con mayor población de estas terapias en la AR, ya que los mismos podrían ayudar a los clínicos a tomar decisiones en la terapéutica de estos pacientes ante la ausencia de recomendaciones de uso.

Aún con las limitaciones expuestas, el presente estudio muestra que ambas alternativas son efectivas en el tratamiento de la AR, aunque parece existir una tendencia a favor de ETN en el grado coste-efectividad sin ser significativa. Por lo tanto, es necesaria cierta prudencia en la toma de decisiones a partir de los resultados de este trabajo, siendo necesarios nuevos estudios con un mayor tamaño muestral para poder determinar el coste-efectividad de ETN y ADA en pacientes con AR.

Agradecimientos

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

Bibliografía

- Griffith J, Carr A. What is the impact of early rheumatoid arthritis on the individual? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001;15(1):77-90.
- Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59(6):762-84.
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69(6):964-75.
- Brosa M, Gisbert R, Rodríguez JM, Soto J. Principios, métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en el sector sanitario. *Pharmacoeconomics Spa Res Articl* 2005;(2):65-78.
- Beresniak A, Ariza-Ariza R, García-Llorente JF, Ramírez-Arellano A, Dupont D. Modelling cost-effectiveness of biologic treatments based on disease activity scores for the management of rheumatoid arthritis in Spain. *Int J Inflam* 2011;2011:727634.
- Rubio-Terres C, Ordovás Baines JP, Pla Poblador R, Martínez Nieto C, Sánchez Garre MJ, Rosado Souvion MA, et al. Use and cost of biological disease-modifying anti-rheumatic drugs in Spain (PRAXIS study). *Farm Hosp* 2007;31(2):78-92.
- Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess* 2006;10(42):1-229.
- NICE technology appraisal guidance 130 Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/TA130/QuickRefGuide/pdf/English>. Consultado: 05/10/2012.
- Bansback NJ, Brennan A, Ghatnekar O. Cost effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. *Ann Rheum Dis* 2005;64(7):995-1002.
- Malottki K, Barton P, Tsourapas A, Uthman AO, Liu Z, Routh K, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011;15(14):1-20.
- Balsa A, Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Belmonte MA, Tena X, Sanmarti R. Value of Disease Activity Score 28 (DAS28) and DAS28-3 compared to American College of Rheumatology-defined remission in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31(1):40-6.
- Sociedad Española de Reumatología (SER). Guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España. Disponible en: http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/Proyectos/GUIPCAR_2007/GUIPCAR2007-Completa.pdf. Consultado: 19/12/2012.
- Prieto L, Sacristan JA, Antonanzas F, Rubio-Terres C, Pinto JL, Rovira J. Cost-effectiveness analysis in the economic assessment. *Med Clin (Barc)* 2004;122(13):505-10.
- Stinnett AA, Mullahy J. Net health benefits: a new framework for the analysis of uncertainty in cost-effectiveness analysis. *Med Decis Making* 1998;18(2 Suppl):S68-80.
- De Cock E, Miravittles M, González-Juanatey M, Aranza JR. Valor umbral del coste por año de vida ganado para recomendar la adopción de tecnologías sanitarias en España: evidencias disponibles de una revisión de la literatura. *Pharmacoeconomics Spa Res Articl* 2007;4:97-107.
- Soto Álvarez J. Evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias: principios, métodos y aplicaciones en política sanitaria. 1ª ed Springer SBM Spain, S.A.U. 2012.
- Carter CT, Changolkar AK, Scott McKenzie R. Adalimumab, etanercept, and infliximab utilization patterns and drug costs among rheumatoid arthritis patients. *J Med Econ* 2012;15(2):332-9.
- Bullano MF, McNeeley BJ, Yu YF, Quimbo R, Burawski LP, Yu EB, et al. Comparison of costs associated with the use of etanercept, infliximab, and adalimumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Manag Care Interface* 2006;19(9):47-53.
- Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL, et al. Systematic review: Comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2008;148(2):124-34.
- Comisión de Evaluación del Medicamento de los Hospitales del Sistema Sanitario Público de Aragón (CEMA). Anexo I. Resolución de 12 de mayo de 2011 Zaragoza. Departamento de Salud y Consumo. Gobierno de Aragón.
- Navarro Sarabia F, Ballina García FJ, Hernández Cruz B, Hernández Mejía R, Ruiz Montesinos M.D, Fernández López J.A et al. Costes calidad de vida-artritis reumatoide. Estudio económico y de la calidad de vida de los pacientes con artritis reumatoide en España. Resultados preliminares. *Rev Esp Reumatol* 2004;31(4):184-9.
- Salliot C, Finckh A, Katchamart W, Lu Y, Sun Y, Bombardier C, et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(2):266-71.
- Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview. *CMAJ* 2009;181(11):787-96.
- Schmitz S, Adams R, Walsh CD, Barry M, FitzGerald O. A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrates differences between treatments: a Bayesian approach. *Ann Rheum Dis* 2012;71(2):225-30.
- Bonafede MMK, Gandra SR, Watson C, Princic N, Fox KM. Cost per Treated Patient for Etanercept, Adalimumab, and Infliximab Across Adult Indications: a Claims Analysis. *Adv Ther* 2012;29(3):234-48.
- Schabert VF, Watson C, Gandra SR, Goodman S, Fox KM, Harrison DJ. Annual costs of tumor necrosis factor inhibitors using real-world data in a commercially insured population in the United States. *J Med Econ* 2012;15(2):264-75.
- Black WC. The CE plane: a graphic representation of cost-effectiveness. *Med Decis Making* 1990;10(3):212-4.
- Pinto LJ, Martínez JE. Estimación del valor monetario de los años de vida ajustados por la calidad: estimaciones preliminares. *Economiaz* 2005; 60:192-209.
- Castro Villegas Mdel C, Escudero Contreras A, Miranda García MD, Collantes Estevez E. How to optimize the antiTNF alpha therapy in spondylitis?. *Rheumatol Clin* 2012;8(Suppl. 1):S26-31.
- Barros PP. The simple economics of risk-sharing agreements between the NHS and the pharmaceutical industry. *Health Econ* 2011;20(4):461-70.

ORIGINALES

Análisis de las intervenciones farmacéuticas realizadas en el área de pacientes externos

E. Díaz Gómez¹, A. Lázaro López² y A. Horta Hernández³

¹Especialista en Farmacia Hospitalaria. ²Farmacéutica Adjunta. Hospital Universitario de Guadalajara. ³Jefa del Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Guadalajara.

Resumen

Objetivo: Analizar las intervenciones farmacéuticas realizadas en el Área de Pacientes Externos de un hospital de segundo nivel.

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo. La recogida de datos se realizó desde octubre de 2010 hasta diciembre de 2011.

VARIABLES analizadas: Número de pacientes, edad, Servicio Clínico prescriptor, patología, problemas relacionados con la medicación (PRMs) y resultados negativos asociados a la medicación (RNM), tipo de intervención farmacéutica y principios activos implicados.

Resultados principales: Se realizaron 231 intervenciones farmacéuticas, correspondientes a 231 PRMs detectados en 184 pacientes. Principales PRMs detectados: Interacciones farmacológicas (26%), errores en prescripción (15,6%) e incumplimiento terapéutico (15,6%). Sólo 26 (11,2%) PRMs provocaron RNMs. Las intervenciones principales fueron: recomendar modificaciones en el tratamiento (35,6%), potenciar monitorización de la eficacia del tratamiento (34,6%) y potenciar adherencia a los tratamientos (15,6%).

Conclusión: La presencia de un farmacéutico optimiza la farmacoterapia de los pacientes evitando que se produzcan elevado número de RNMs.

Analysis of pharmaceutical intervention in outpatients pharmacy department

Abstract

Purpose: To analyze the pharmaceutical interventions made in outpatients pharmacy department of a secondary hospital.

Methods: Retrospective and observational study of pharmaceutical interventions made from October 1st 2010 to December 31st 2011.

Recorded data: Number of patients, age at the end of the study, diagnostic, prescribing departments, drug-related problems (DRP), negative outcomes associated with medication (NOM), type of pharmaceutical interventions.

Results: 231 DRP were found and a pharmaceutical intervention was performed for each DRP in 184 different patients. The main DRPs detected were: drugs interactions (26%), prescription mistakes (15, 6%) and non-compliance (15, 6%). Only 26 (11,2%) DRP caused a NOM. Most interventions were: recommending treatment changes (35,6%), promoting the monitoring of the effectiveness of treatment (34,6%) and increasing adherence (15,6%).

Conclusion: The pharmacist activity allows individualized monitoring and is crucial to avoid NOM.

PALABRAS CLAVE

Área de pacientes externos; Intervenciones farmacéuticas; Problemas relacionados con asociados a la medicación

KEYWORDS

Drug-related problems; Negative outcomes associated with Pharmaceutical interventions

Farm Hosp. 2013;37(4):295-299

Farm Hosp. 2013;37(4):295-299

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: estrelladg15@hotmail.com (Estrella Díaz)

Introducción

Las Áreas de Pacientes Externos de los Servicios de Farmacia Hospitalaria, atienden a un elevado número de pacientes con patologías muy diversas. Los tratamientos dispensados presentan especiales características tanto farmacológicas (posologías complejas, interacciones, efectos secundarios relevantes, etc) como económicas (coste elevado).

La atención farmacéutica¹ en este área, conlleva una mejora integral en la utilización de los medicamentos, al aumentar la adherencia al tratamiento o a protocolos terapéuticos y evitar reacciones adversas y/o errores de medicación.

Las actividades de atención farmacéutica se centran en varios aspectos. Por un lado, se informa sobre los nuevos tratamientos prescritos a los pacientes, tanto desde el punto de vista de la administración, como de la posología, efectos adversos, posibles interacciones, etc. Por otro lado, a todos los pacientes que ya han comenzado su tratamiento se les realiza un seguimiento cuando acuden a retirar medicación al Servicio de Farmacia (SF). Este seguimiento farmacoterapéutico¹ se basa en monitorizar la adherencia al tratamiento, así como los parámetros de laboratorio en aquellos tratamientos cuya posología y toxicidad dependen directamente de ello, con el fin de detectar problemas relacionados con medicamentos (PRM) y prevenir resultados negativos asociados a la medicación (RNM)². El farmacéutico encargado del Área de Pacientes Externos tiene una posición privilegiada para llevar a cabo estas actividades, por la cercanía y trato continuo con el paciente.

Según una revisión de estudios sobre ingresos hospitalarios realizada por Alonso et al.³, los PRM fueron la causa de ingreso en un 1-28,2% de los casos, de los cuales entre un 32 y un 80% fueron potencialmente prevenibles. La falta de cumplimiento del tratamiento estuvo asociada en un 20,9-41,7% de dichos incidentes prevenibles. Para poder prevenir esta falta de cumplimiento por parte del paciente, es fundamental la información que se le proporcione sobre el tratamiento y la monitorización continua de la adherencia. El farmacéutico debe ser conocedor de este punto clave en el éxito del tratamiento. Asimismo, hay que tener en cuenta un aspecto muy importante en este proceso, que es la estrecha relación con el médico prescriptor.

El aumento de medicamentos de dispensación hospitalaria en las unidades de pacientes externos hace que esta actividad esté adquiriendo un peso importante en los Servicios de Farmacia y con ello, se esté produciendo un aumento de las intervenciones farmacéuticas en este área.

Muchos trabajos⁴⁻¹⁰ demuestran como la cercanía del farmacéutico con el paciente, permite una rápida detección de PRM y en muchas ocasiones consigue evitar RNM. El estudio de la Universidad de Tokio llevado a cabo

por Ohya M et al.⁴, destaca el importante papel del farmacéutico en cuanto a resultados de seguridad, debido a la información y seguimiento proporcionados al paciente en tratamiento con quimioterapia oral.

Otro estudio realizado en Carolina del Norte por Murray MD et al.⁵, analiza como la presencia de un farmacéutico en la atención a pacientes externos con enfermedad cardiovascular puede influir en la frecuencia de aparición de RNM. Los resultados muestran que en el grupo en el que está presente un farmacéutico, el riesgo de sufrir cualquier evento adverso es un 34% más bajo que en el grupo en el que no está presente.

En el presente artículo se analizan las intervenciones farmacéuticas relacionadas con PRM realizadas en el Área de Pacientes Externos de un hospital de segundo nivel.

Método

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo llevado a cabo entre el 1 de octubre de 2010 y el 31 de diciembre de 2011.

Los datos se obtuvieron de la aplicación de pacientes externos del programa Farmatools® y de la base de datos asistencial Sinapsis®.

Las variables recogidas fueron: número de pacientes, edad de los pacientes al final del estudio, Servicio Clínico prescriptor, patología, PRMs y RNM (número y tipo), tipo de intervención farmacéutica y principios activos implicados.

Cada PRM detectado en un paciente corresponde a un caso.

La clasificación de los PRM y RNM se realizó según el Tercer Consenso de Granada², elaborado en 2007.

Resultados

Durante el período de estudio se detectaron un total de 231 PRM en 184 pacientes (1,26 PRM/ paciente). El farmacéutico realizó una intervención por cada PRM detectado.

La edad media de los pacientes era de 51 años (4-98).

Los casos (PRM) estaban asociados en su mayoría a una prescripción de los siguientes Servicios Clínicos: medicina interna (122; 52,8%), nefrología (41; 17,8%) y aparato digestivo (17; 7,4%). El resto de servicios clínicos implicados fueron: reumatología (11; 4,8%), pediatría (10; 4,3%), ginecología (7; 3%), geriatría (6; 2,6%), hematología (6; 2,6%), dermatología (3; 1,3%), oncología (2; 0,9%), cirugía (2; 0,9%), neurología (1; 0,4%); urgencias (1; 0,4%), traumatología (1; 0,4%) y neumología (1; 0,4%).

El mayor número de PRMs se detectaron en los pacientes diagnosticados de infección por VIH (115; 49,8%), anemia asociada a IRC (51; 22,1%) e infección por VHC (14; 6,1%). El análisis del resto de diagnósticos puede observarse en la tabla 1.

Las interacciones farmacológicas, los errores en la prescripción y el incumplimiento terapéutico fueron los

Tabla 1. Análisis de PRMs por patología

Patología	Total	%
Problemas de fertilidad	7	3,0
Artritis reumatoide	6	2,6
Espondilitis anquilosante	3	1,3
Artritis psoriásica	3	1,3
Tuberculosis	3	1,3
Ínfeción por VHB	3	1,3
Panhipopituitarismo	3	1,3
Talla baja por crecimiento intrauterino retardado	3	1,3
Cáncer pulmón no microcítico	2	0,9
Esclerosis múltiple	2	0,9
Hipertension pulmonar	2	0,9
Otros (mieloma múltiple,cáncer hepático, infecciones, hiperparatiroidismo, enf. de Chron...)	14	6,1

principales PRMs detectados, con un 26%, 15,6%, 15,6%, respectivamente. El resto de PRMs se pueden observar en la figura 1.

En el PRM clasificado como “Otros” se incluyen fundamentalmente: medicamentos inadecuados, medicamentos menos coste efectivos y falta de adherencia al tratamiento.

Los principios activos que mayor número de PRMs causaron fueron: eritropoyetinas recombinantes (53; 22,9%), efavirenz (29; 12,5%), atazanavir (16; 6,9%), darunavir (13; 5,6%), y lopinavir/ritonavir (11; 4,8%). En la tabla 2 se recoge la clasificación de PRMs por principio activo.

Tabla 2. Tipos de PRMs para cada principio activo

Principio activo (casos; %)	Tipo de PRM (%)
<i>Nevirapina</i> (9; 3,9%)	Interacciones (55,5%)
	Probabilidad efectos adversos (22,3%)
	Duplicidad (11,1%)
	Dosis,pauta y/o duracion inadecuada (11,1%)
<i>Peinterferon alfa 2b</i> (8; 3,5%)	Probabilidad efectos adversos (37,5%)
	Contraindicación (12,5%)
	Administración errónea (12,5%)
	Errores de prescripción (12,5%)
	Duración inadecuada (12,5%)
<i>Somatropina</i> (7; 3%)	Problema de salud insuficientemente tratado (12,5%)
	Incumplimiento (100%)
<i>Adalimumab</i> (7; 3%)	Incumplimiento (57,1%)
	Errores de prescripción (28,6%)
	Probabilidad de efectos adversos (14,3%)
<i>Abacavir/Lamivudina</i> (7; 3%)	Incumplimiento (57,1%)
	Errores de prescripción (28,6%)
	Otros (14,3%)

El resto de principios activos causaron un número pequeño de PRM (menos del 3% cada uno).

De los 231 PRM detectados, 26 (11,2%) acabaron provocando RNM. La distribución según el tipo de RNM producido fue: inseguridad no cuantitativa (15; 57,7%) ineffectividad cuantitativa (4; 15,4%), problemas de salud no tratados (4; 15,4%), inseguridad cuantitativa (2; 7,7) e ineffectividad no cuantitativa (1; 3,8%).

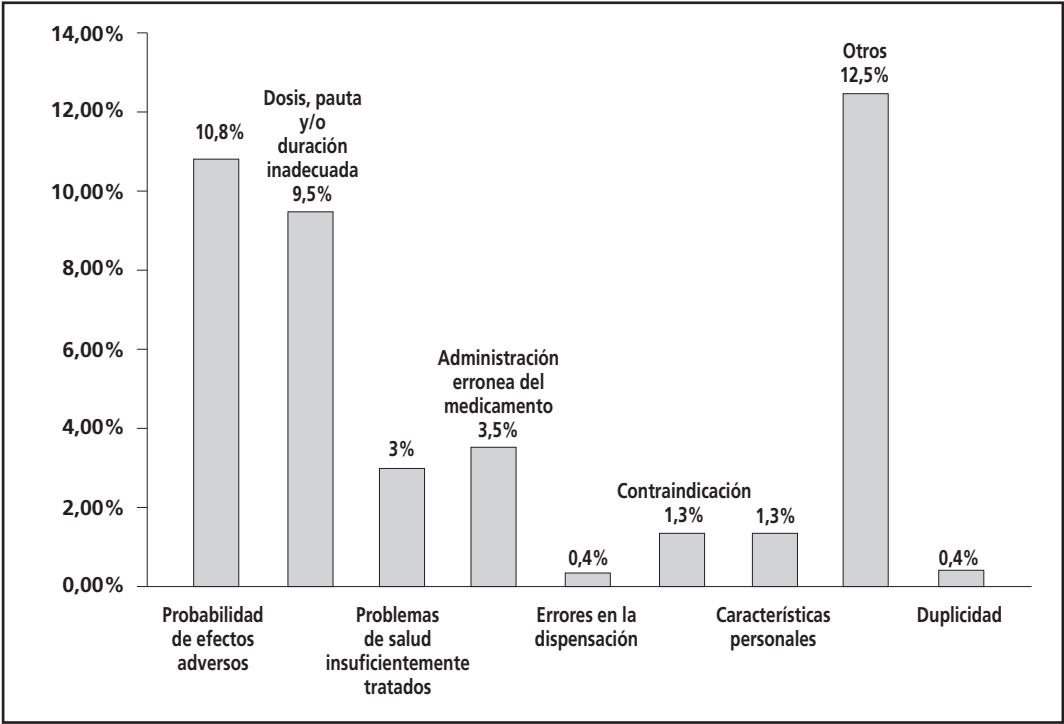


Figura 1. Clasificación por tipo de PRM.

Tabla 3. RNM, PRM y medicamentos implicados

RNM	PRM	Medicamento
<i>Inefectividad cuantitativa</i>	Administración errónea	Budesonida + formoterol inhalados
	Pauta inadecuada	Darboepoetina
	Incumplimiento terapéutico	Medicación concomitante paciente con infección por VIH (Sulfato ferroso)
	Problema de salud insuficientemente tratado	Medicación concomitante de paciente con infección por VHC (suplementos nutricionales hiperproteicos/hipercalóricos)
<i>Inefectividad no cuantitativa</i>	Problema de salud insuficientemente tratado	Folitropina
<i>Problemas de salud no tratados</i>	Problema de salud insuficientemente tratado	Ribavirina + PegInterferon
	Problema de salud insuficientemente tratado	Fosamprenavir
	Problema de salud insuficientemente tratado (2 casos)	Ribavirina
<i>Inseguridad cuantitativa</i>	Probabilidad de efectos adversos (2 casos)	Nevirapina

En cuanto a los RNM de inseguridad no cuantitativa los medicamentos más implicados fueron los antirretrovirales (33,3%), medicamentos para el tratamiento de la infección por VHC (33,3%) y anti-TNF (13,3%). En 14 de ellos el PRM que provocó este RNM fue la probabilidad de efectos adversos y en 1 de ellos, la administración errónea del medicamento. En dos casos la reacción adversa requirió suspensión del medicamento y cambio a otro, con diferente perfil de seguridad.

En la tabla 3 se explican el resto de RNM con los PRM que los desencadenaron y los medicamentos implicados.

El mayor número de intervenciones farmacéuticas tuvieron como objetivo potenciar la monitorización de la efectividad del tratamiento (80; 34,6%), potenciar la adherencia a los tratamientos (36; 15,6%), subsanar errores en la prescripción médica (26; 11,2%) y recomendar modificaciones en el tratamiento (82; 35,6%). Estas últimas se centraron en recomendar cambios en los intervalos posológicos (21; 9,1%), cambio de medicamento (21; 9,1%), inicio de tratamiento (11; 4,8%), suspensión de medicamento (10; 4,3%), aumento de dosis (9; 3,9%), disminución de dosis (5; 2,2%), modificación de horario (4; 1,7%) y modificación vía de administración (1; 0,43%).

Otras intervenciones fueron llevar a cabo educación sanitaria (4; 1,7%) y otros (3; 1,3%). El grupo otros incluye: interconsultas al servicio de endocrinología por pérdidas de peso en relación con el tratamiento, consejos para paliar reacciones adversas de los medicamentos...

Discusión

Debido a la falta de estudios similares, este estudio no se puede comparar de forma global con otros estudios, pero sí en aspectos concretos.

Una de las principales intervenciones farmacéuticas realizadas en este trabajo va encaminada a la mejora en la adherencia al tratamiento. Esto ha sido estudiado en numerosas ocasiones ya que es un factor determinante para el éxito del tratamiento. Especialmente importante es el control de la adherencia al tratamiento en el paciente polimedicado. Leal Hernández et al.⁶, en un estudio realizado en pacientes con enfermedades crónicas polimedicados mayores de 65 años a quienes se encuestó sobre si tomaban la medicación correctamente, describen que afirman tomar la medicación bien un 75% de los que toman un medicamento, un 68% de los que toman dos, un 54% de los que toman tres, el 35% de los que toman cuatro, disminuyendo progresivamente hasta el 10% de los que toman nueve.

En el estudio realizado por M. Sánchez-Gili et al.⁷ se analiza el cambio en la adherencia al tratamiento en pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento con eritropoyetinas recombinantes, tras la intervención del farmacéutico del área de pacientes externos. Tras la intervención farmacéutica se constató que el cumplimiento global según el test de Morisky-Green, se incrementó del 73,6% (39/53) al 87,8% (44/50) ($p = 0,00003$; IC del 95%, 0,762-0,944). En el presente trabajo no se ha medido el cambio en la adherencia, pero sí se ha detectado que el 3,9% de las intervenciones farmacéuticas realizadas en pacientes en tratamiento con eritropoyetinas fue por falta de cumplimiento del tratamiento.

En el estudio realizado por M. Q. Gorgas Torner et al.⁸ sobre PRMs e intervenciones farmacéuticas en pacientes hospitalizados, se detectaron 1,51 PRM/paciente, dato ligeramente superior al que aquí se ha obtenido (1,26 PRM/paciente). El perfil de los PRMs detectados en

ambos estudios es diferente. Los más prevalentes en su caso son prescripción de medicamentos inadecuados (26% vs 9,5% en éste), seguido de sobredosificaciones e infradosificaciones en igual porcentaje (22%, de cada tipo de PRM). Como dificultades para la comparación, hay que tener en cuenta la diferente clasificación de los PRMs, ya que en dicho estudio se utilizó el consenso de Granada anterior al empleado en el trabajo presentado. Por otro lado, el perfil de los tratamientos utilizados en pacientes ingresados es muy diferente al utilizado en los pacientes externos.

El estudio realizado por Olivia Hernández L. et al.⁹, en un servicio de urgencias tras la incorporación del farmacéutico al equipo asistencial, tuvo como objetivo analizar las intervenciones realizadas. Uno de los motivos que propició más intervenciones fueron las interacciones (aproximadamente 19% de los casos que propició un cambio de medicamento). Este PRM en este caso es el que mayor porcentaje supone (con un 26% del global). En aquél estudio se realizaron 1,14 intervenciones farmacéuticas por paciente, cifra ligeramente inferior al de este estudio (1,26/ paciente).

Existe un estudio realizado por Tortajada E.¹⁰ et al. sobre las intervenciones realizadas en el área de pacientes externos en el subgrupo de pacientes infectados por el VIH. En dicho estudio se realizaron un total de 145 intervenciones en un período de 5 meses. Las intervenciones principales se llevaron a cabo por falta de adherencia (22% *versus* 14,8% en el presente estudio), abandono del tratamiento 21,4% (en el estudio presentado en este artículo no hay registro de ninguna intervención de este tipo) y por falta de monitorización (18,6%). En el presente estudio no existe ninguna intervención por falta de monitorización de la infección, pero sí por falta de monitorización de la eficacia cuando existen interacciones con otros medicamentos (esto supone un 47,9% de las intervenciones realizadas en el paciente con infección por VIH).

Es muy importante destacar la gran aceptación de las intervenciones realizadas (99,6%). Esto puede explicarse por la relación directa y estrecha con los diferentes servicios médicos.

Este estudio aporta como novedad el análisis de PRM, RNM e intervenciones farmacéuticas de manera global en el área de pacientes externos, ya que otros estudios se han centrado en determinados medicamentos o patologías concretas.

Sería importante que otros hospitales publicaran sus experiencias en este ámbito para así poder tener una visión más completa y poder comparar e identificar puntos de mejora.

Un aspecto importante a evaluar en posteriores estudios, es el impacto económico que supone la intervención del farmacéutico en este campo de los problemas

relacionados con la medicación en la dispensación ambulatoria.

Todo lo anterior confirma la importancia del seguimiento rutinario de la farmacoterapia del paciente por el farmacéutico y su intervención en los casos que sea necesario. Un punto clave es mantener actualizada la información sobre la medicación completa que toma el paciente, no sólo la de uso hospitalario, ya que en este estudio, el PRM que más se repitió fue el de interacción medicamentosa. Todo esto repercute en una mayor calidad asistencial para el paciente desde el punto de vista del tratamiento.

Bibliografía

1. Real Academia Nacional de Farmacia, Ministerio de Sanidad y Consumo, Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP), Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (SEFAC), Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), Fundación Pharmaceutical Care España, Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Facultad de Granada. Documento de Consenso del Foro de Atención Farmacéutica. Enero 2008. Disponible en: http://www.atencionfarmaceutica-ugr.es/downloads/uploads/Libro%20FORO1-completo-OK_200208.pdf
2. Grupo de investigación en atención farmacéutica (CTS-131) de la universidad de Granada (España), Grupo de investigación en farmacología (CTS-164) de la Universidad de Granada (España), Fundación Pharmaceutical Care España. Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (SEFAC). Tercer consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). *Ars Pharm* 2007;48(1):5-17.
3. Alonso P, Otero MJ, Maderuelo JA. Ingresos hospitalarios causados por medicamentos: incidencia, características y coste. *Farm Hosp* 2002;26:77-89.
4. Ohya M, Gohda Y, Sato S, Makishima K, Murakami M. Role of pharmacists on the safety management of ambulatory cancer chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2009;36(1):57-9.
5. Murray MD, Ritchey ME, Wu J, Tu W. Effect of a pharmacist on adverse drug events and medication errors in outpatients with cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2009;169(8):757-63.
6. Leal Hernández M, Abellán Alemán J, Casa Pina MT, Martínez Crespo J. Paciente polimedcado: ¿conoce la posología de la medicación? ¿afirma tomarla correctamente? *Aten Primaria* 2004;33(8): 451-6.
7. Sánchez-Gili M, Toro-Chico P, Pérez-Encinas M, Gómez-Pedrero AM y Portolés-Pérez JM Intervención farmacéutica en la adherencia al tratamiento de pacientes con enfermedad renal crónica. *Rev Calid Asist* 2011. doi:10.1016/j.cali.2010.11.012.
8. Gorgas Torner MQ, Odena Estradé E, Pastor Solernou F. Atención farmacéutica en los problemas relacionados con los medicamentos en enfermos hospitalizados. *Farm Hosp* 2003;27(5):280-9.
9. Olivia Hernández L, Alonso Ramos H, Morales León V, San Gil Monroy N, Molero Gómez R, Cobreros Varela L. Análisis de las intervenciones farmacéuticas realizadas en el servicio de urgencias tras la incorporación de un farmacéutico al equipo asistencial. *Revista de resúmenes de comunicaciones científicas*. 54 Congreso SEFH. 2009. Disponible en: http://www.sefh.es/54congresoInfo/consultapor_autor.php?letra=o
10. Tortajada E, Bonilla M, Castillo E, Toledano G, Bécares J, Panadero M, et al. Análisis de las intervenciones y seguimiento farmacoterapéutico en el paciente VIH. *Revista de resúmenes de comunicaciones científicas*. 54 Congreso de la SEFH. 2009. Disponible en: http://www.sefh.es/54congresoInfo/consultapor_autor.php?letra=t

ORIGINALES

Percepción y satisfacción de los investigadores principales sobre el funcionamiento de un Comité Ético de Investigación Clínica

N. Vilardell Navarro¹, S. Redondo-Capafons¹, N. Giménez² y S. Quintana³

¹Comité Ético de Investigación Clínica. Hospital Universitari Mútua Terrassa. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Mútua Terrassa. ²Comité Ético de Investigación Clínica. Hospital Universitari Mútua Terrassa. Fundació per la Recerca Mútua Terrassa. Universitat de Barcelona. ³Comité Ético de Investigación Clínica. Hospital Universitari Mútua Terrassa. Universitat de Barcelona.

Resumen

Objetivos: Evaluar la percepción y el grado de satisfacción de los investigadores de nuestro ámbito en el que se aplica la modalidad presencial de presentación de protocolos en las sesiones de evaluación del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), así como de la función administrativa y de asesoramiento realizadas.

Métodos: Estudio descriptivo mediante análisis de cuestionarios de percepción (escala numérica 1-10 y campo abierto) facilitado a los IP que presentaron proyectos en las reuniones del CEIC, de enero a septiembre de 2011. Se evaluaron aspectos relacionados con el funcionamiento del Comité considerando la presentación presencial del proyecto, aspectos burocráticos, recomendaciones éticas, científicas-metodológicas, legales y tarea global. Se realizó estadística descriptiva y t de Student.

Resultados: Respondieron 36 (95%) IP. Se obtuvo una puntuación media de la valoración de la defensa presencial de los protocolos del 9,2 (DE 0,9). Destacó una puntuación media de 7,1 (DE 0,4) en la valoración de las aportaciones realizadas sobre aspectos legales, de 8,2 en la valoración de aspectos éticos y científicos/metodológicos (DE 0,2 y 0,4 respectivamente). La valoración general sobre la función del CEIC obtuvo una media de 8,6 (DE 1,0). La defensa presencial de los proyectos fue considerada positiva por 22 (61%) de los IP.

Conclusiones: Los resultados reflejan el reconocimiento de los investigadores hacia el funcionamiento del CEIC. Se valoró positivamente la presentación presencial a pesar del esfuerzo organizativo que supone. Se detectaron áreas de mejora para optimizar la organización y planificación de la sesiones de evaluación.

PALABRAS CLAVE

Comité Ético de Investigación Clínica; Protocolo clínico; Personal investigador; Cuestionario; Satisfacción personal

Perception and satisfaction of main researchers on the management of a Clinical Research Ethics Committee

Abstract

Purpose: To analyze the main researchers (MR) perception and satisfaction associated to face-to-face project presentation as well as Clinical Research Ethics Committee (CREC) functions related to administrative and advisement aspects.

Methods: Descriptive study performed during nine months (January to September 2011) through voluntary participation questionnaire given to MR who assisted to CREC meetings. The questionnaire contained a numeric range (1-10) and open issues to evaluate the presentation process, the satisfaction of CREC functions considering bureaucratic aspects, ethics, scientific-methodological, legal recommendations and its global function. Descriptive statistics and Student test were performed.

Results: The questionnaire was answered by 36 (95%) of total MR. Average score obtained in the evaluation of face-to-face study presentation was 9.2 (SD 0.9). In reference to legal issues an average punctuation of 7.1 (DE 0.4) was obtained, whereas ethics and scientific-methodological aspects scored 8.2 (DE 0.2 and 0.4). Global average evaluation about CREC tasks was 8.6 (SD 1.0). A positive assessment related to attend to the project presentation was made for 22 (61%) of the MR.

Conclusions: The study showed a high satisfaction of CREC operation and a high evaluation of face-to-face project presentation. There were detected further improvement aspects to optimize CREC meetings, taking into account the effort developed by MR and CREC members.

KEYWORDS

Ethics Committee; Clinical protocol; Research personnel; Questionnaires; Personal satisfaction

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: natalia.vilardell@hotmail.com (Natalia Vilardell Navarro)

Introducción

Los ensayos clínicos (EC) están regulados por el Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero¹, que es la transposición al ordenamiento jurídico español de la Directiva 2001/20/CE² en relación a los requisitos para la realización de EC con medicamentos. En este Real Decreto (RD) se consideraron los principios básicos de protección de los derechos y la dignidad del ser humano respecto a la aplicación de la biología y la medicina, reflejados en la Declaración de Helsinki³ y en el Convenio de Oviedo⁴. También contempla las normas de protección de datos personales, según la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal⁵. En el mismo se menciona la obligación de aplicar las normas de buena práctica clínica a la planificación, realización, registro y comunicación de todos los EC que se realicen en España. Y se define Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) como un organismo independiente, constituido por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, responsable de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos participantes y de ofrecer garantía pública, mediante evaluación de aspectos metodológicos, éticos y legales y la realización de un seguimiento hasta la elaboración de un dictamen final. Además, se establecen unas normas generales de funcionamiento que deben describirse en los procedimientos normalizados de trabajo (PNT) de cada CEIC. Viene definida la figura del investigador como aquel médico o persona con profesión reconocida para llevar a cabo investigaciones en razón de su formación científica. Si es un equipo el que realiza el ensayo en un centro, el investigador es el responsable del equipo y puede denominarse investigador principal (IP).

Mientras que en la mayoría de PNT de CEIC españoles⁶⁻⁹ como establece el RD, se especifica que puede ser necesaria la participación de expertos o del IP del proyecto para resolver o aclarar aspectos relevantes dudosos del proyecto o de su seguimiento, el CEIC del Hospital Universitari Mútua de Terrassa (HUMT) convoca siempre y según PNT al IP, para que explique y defienda el proyecto a evaluar, por considerarse la persona especialista en el tema y quien mejor conoce el protocolo, los riesgos y beneficios derivados de los resultados de la experimentación.

El CEIC del HUMT se fundó en el año 1993 y engloba la actividad investigadora de la totalidad del personal distribuido entre un hospital universitario, nueve centros de atención primaria y dos centros sociosanitarios. Este CEIC se sitúa en una posición intermedia entre los CEIC españoles en volumen de evaluación de estudios, con una media de 40 EC y 28 estudios observacionales (EO) evaluados al año.

El objetivo de este estudio fue evaluar la percepción de los investigadores de nuestro ámbito con relación al funcionamiento del Comité y la determinación de su grado

de satisfacción sobre las diferentes tareas desarrolladas por el CEIC.

Método

Estudio descriptivo realizado en una muestra de IP que presentaron sus proyectos de investigación al CEIC del HUMT de enero a septiembre de 2011.

Se recogieron las opiniones mediante cuestionarios de percepción de participación voluntaria no anónima (anexo 1), de elaboración propia al no encontrarse en revisión bibliográfica ninguna encuesta que se adaptase a los objetivos del estudio.

El cuestionario contenía una escala numérica del 1 al 10 (1 mínima y 10 máxima) para la valoración de la defensa presencial de los estudios, valoración de la satisfacción sobre aspectos relacionados con las tareas del CEIC clasificadas en aspectos burocráticos, recomendaciones éticas, científicas-metodológicas, legales y de la función global. También se incluyeron preguntas abiertas para la valoración de las funciones del Comité que se analizaron cualitativamente.

El cuestionario fue revisado y aprobado por el CEIC del HUMT.

El cuestionario fue entregado personalmente a los IP en el momento de la presentación de su proyecto en la reunión ordinaria del CEIC, previamente a la deliberación y emisión del dictamen. Se acordó realizar un máximo de tres recordatorios.

Se facilitó un cuestionario por IP independientemente del número de proyectos presentados en el período del estudio.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS (versión 17). Se realizó análisis descriptivo de tendencia central y de dispersión en variables continuas y distribución de frecuencias para las variables cualitativas. Estadística inferencial con prueba t de Student para datos independientes.

Resultados

Durante el período de estudio se evaluaron 46 proyectos correspondientes a 38 investigadores. Respondieron al cuestionario 36 IP, con una tasa de respuesta del 95%.

Los servicios mayoritarios a los que pertenecían los IP que participaron en el estudio correspondieron a siete IP del Servicio de Medicina Interna y cuatro de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Las distribuciones por servicios de la totalidad de los IP se reflejan en la Figura 1.

Los proyectos a evaluar correspondieron a EO en un 58,3% mientras que el porcentaje restante correspondió a EC.

De los IP encuestados 78% no tenían experiencia en la presentación de estudios en otros CEIC.

Las puntuaciones medias y desviación estándar (DE) de la valoración de los diferentes ítems, así como los prome-

Anexo 1. Valoración del investigador de presentar personalmente el protocolo en el CEIC:

1.1. Posibilidad de presentar en primera persona	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Comentarios sobre las ventajas/inconvenientes de que el investigador presente el protocolo										
1.2. Balance subjetivo entre el tiempo dedicado y el resultado obtenido	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Comentarios										
2. Tienes experiencia en la presentación de protocolos a otros Comités?	Sí					No				
Satisfacción:										
3. Aspectos burocráticos:										
3.1. Organización de la reunión	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3.2. Gestión de documentos (aprobación, solicitud de aclaraciones o denegación)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3.3. Gestión del contrato	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
4. Aspectos éticos del protocolo:										
4.1. Recomendaciones del CEIC relacionadas con el tratamiento y/o placebo (si procede)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
4.2. Recomendaciones del CEIC relacionadas con la hoja de información al paciente y el consentimiento informado	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5. Aspectos científicos/metodológicos del protocolo:										
5.1. Propuestas de modificaciones	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5.2. Recomendaciones varias	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
6. Aspectos legales:										
6.1. Recomendaciones sobre la póliza de seguros	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
6.2. Asesoramiento legal recibido para trámites con agencias, instituciones y otros	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
7. Valoración general de la función del CEIC:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Comentarios/Sugerencias										

dios de los diferentes apartados que constituyen el cuestionario, se reflejan en la tabla 1.

Destacar que las puntuaciones máximas obtenidas correspondieron a la posibilidad de presentar el proyecto

en la sesión de evaluación del CEIC 9,2 (DE 0,9) y a la gestión de documentación por parte del personal del Comité 8,7 (DE 1,0), considerado dentro del bloque de los aspectos burocráticos que obtuvo un promedio de 8,4 (DE 0,3).

Tabla 1. Resultados de los ítems encuestados mediante el cuestionario de percepción facilitado a los investigadores sobre la función del CEIC (media y desviación estándar (DE))

1. Valoración del investigador de presentar personalmente el protocolo en el CEIC:	
1.1. Posibilidad de presentar en primera persona	9,2 (DE 0,9)
1.2. Balance subjetivo entre el tiempo dedicado y el resultado obtenido	8,4 (DE 1,3)
<i>Satisfacción:</i>	
3. Aspectos burocráticos:	
3.1. Organización de la reunión	8,3 (DE 1,3)
3.2. Gestión de documentos (aprobación, solicitud de aclaraciones o denegación)	8,7 (DE 1,0)
3.3. Gestión del contrato	8,1 (DE 1,3)
Promedio = 8,4 (DE 0,3)	
4. Aspectos éticos del protocolo	
4.1. Recomendaciones del CEIC relacionadas con el tratamiento y/o placebo (si procede)	8,0 (DE 1,2)
4.1. Recomendaciones del CEIC relacionadas con la hoja de información al paciente y consentimiento informado	8,3 (DE 1,2)
Promedio = 8,2 (DE 0,2)	
5. Aspectos científicos/metodológicos del protocolo	
5.1. Propuestas de modificaciones	7,9 (DE 1,4)
5.2. Recomendaciones varias	8,4 (DE 1,2)
Promedio = 8,2 (DE 0,4)	
6. Aspectos legales	
6.1. Recomendaciones sobre la póliza de seguros	7,4 (DE 1,9)
6.2. Asesoramiento legal recibido para trámites con agencias, instituciones y otros	6,8 (DE 2,2)
Promedio = 7,1 (DE 0,4)	
7. Valoración general de la función del CEIC:	
8,6 (DE 1,0)	

Los promedios de los apartados relacionados con aspectos éticos y científico-metodológicos fueron ambos de 8,2 (DE 0,2 y 0,4 respectivamente). Mientras que los aspectos legales evaluados, obtuvieron una media de 7,1 (DE 0,4). La valoración general de las funciones realizadas por el Comité obtuvo una puntuación de 8,6 (DE 1,0).

Las puntuaciones generales obtenidas al valorar las tareas llevadas a cabo por el CEIC considerando el tipo de estudio presentado por el IP fueron de 8,8 (DE 1,2) y de 8,0 (DE 2,1) para los que presentaron EC y EO respectivamente, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambas categorías. Así mismo, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas al considerar los resultados de la valoración presencial de los protocolos en las sesiones del Comité, según el tipo de proyecto presentado.

Un total de 28 (78%) IP realizó algún comentario en las preguntas abiertas. El comentario destacado por 17 (61%) de los investigadores fue que consideraron positiva la defensa presencial por ser quienes mejor conocen el estudio presentado. Seis (21%) propusieron acciones

de mejora mayoritariamente relacionadas con la organización y tiempo de exposición en la reunión de evaluación. En dos casos (8%) se destacó la dificultad de adaptar las tareas asistenciales al horario del Comité.

Discusión

Los proyectos de investigación requieren la aprobación del CEIC del centro en el que se va a llevar a cabo el estudio. Teniendo en cuenta este aspecto y la variabilidad en la formación de los componentes del CEIC con el objetivo de asegurar la independencia en sus decisiones, competencia y experiencia en los aspectos a evaluar, se debe considerar que durante el proceso de evaluación del protocolo, puede producirse la detección de aspectos críticos que motiven cambios o correcciones previas a su aprobación y que requieran aclaraciones¹⁰ por parte del personal investigador implicado o del promotor del proyecto.

Está aceptado el uso de encuestas de satisfacción como herramienta de recogida de información, dentro de los programas de evaluación y mejora continua de la

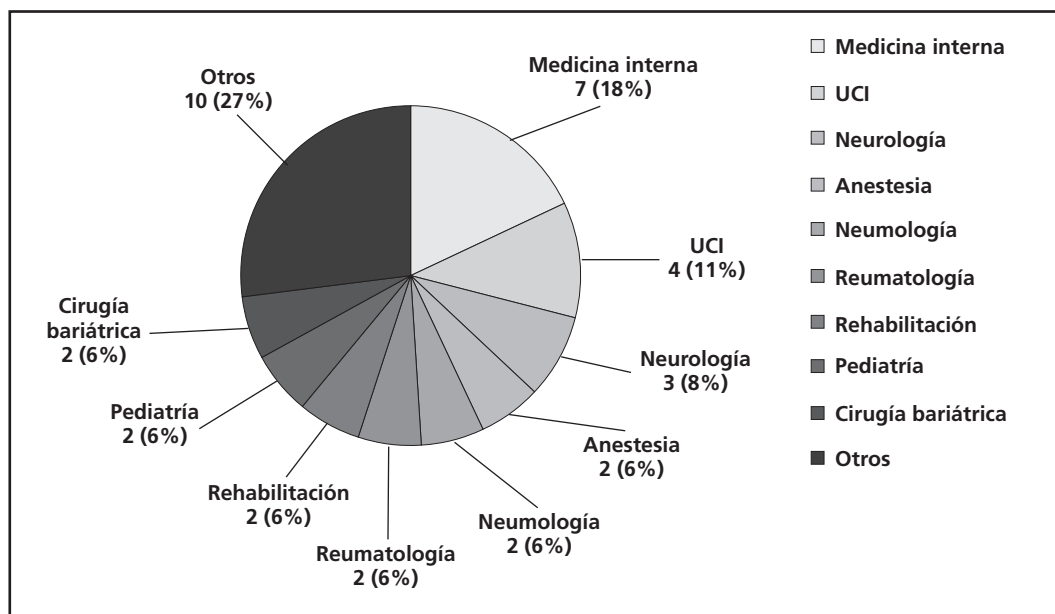


Figura 1. Servicios de los IP participantes en el estudio.

calidad asistencial, con el objetivo de obtener información de los usuarios directos del servicio.

Por ello, pensamos que la utilización de estas encuestas puede ser un instrumento valioso en la identificación rápida de problemas necesarios de mejora detectados mediante la opinión de los investigadores¹¹.

Los resultados de satisfacción obtenidos coinciden con los evidenciados por el CEIC de Aragón en un estudio con metodología similar, aunque en este caso, dirigido a los promotores de EC¹².

El elevado grado de satisfacción obtenido y los comentarios positivos recogidos sobre la metodología de citación del IP, seguida por el CEIC, para la explicación y clarificación de aspectos del proyecto frente a los componentes del Comité, coincide con el resultado de un estudio en el que se comenta que una deliberación de un proyecto, de un conflicto ético o de un dilema relacionado con la clínica, únicamente entre los miembros del Comité, se consideraría insuficiente por separarse de la práctica clínica habitual y daría al clínico una sensación de exclusión, ya que éste puede aportar información complementaria y necesaria durante la deliberación. De este modo se concluye que en un correcto proceso de evaluación deben constar todos aquellos profesionales que puedan aportar la información médica, psicosocial y ética indispensable¹³.

La citación del IP conlleva una correcta organización y planificación de las sesiones de evaluación para agilizar el tiempo de evaluación y facilitar la compaginación de su actividad diaria con la asistencia a la reunión del Comité. Se recogieron críticas relacionadas con este aspecto, efectuadas por alguno de los IP participantes en el estudio.

Este problema ya fue detectado en nuestro medio donde mayoritariamente los investigadores consideran

como principales dificultades para investigar la presión asistencial y la falta de tiempo y de financiación. En contrapartida destacan como beneficios de la investigación la contribución al avance de conocimientos biomédicos, la actualización de la propia formación y la mejora de la calidad asistencial. Cabe resaltar que en estos estudios previos se destacó una actitud activa y colaboradora de los IP con el propósito de mejorar la investigación en la entidad¹⁴⁻¹⁶.

Los resultados de la puntuación de valorar el balance subjetivo entre el tiempo invertido en la sesión de evaluación y los beneficios obtenidos de la misma fueron positivos. Este se considera un aspecto alentador porque existen escritos en los que se pone de manifiesto que un comité ético se considera una herramienta útil cuando está correctamente constituido y funciona de una manera apropiada y profesional, de lo contrario, pasan a ser organismos inútiles y pasivos¹⁷. Hay autores que recogen valoraciones realizadas por los IP sobre las tareas llevadas a cabo por CEIC norteamericanos, y en estas publicaciones se destaca un resultado globalmente insatisfactorio. En estos casos se criticaba el retraso que supone el período de evaluación al ralentizar la puesta en marcha del proyecto y el poco beneficio obtenido de las evaluaciones y aportaciones de los Comités^{18,19}. En este sentido, las valoraciones obtenidas en el presente estudio, en relación a las aportaciones de tipo burocrático, ético, científico/ metodológico y legal fueron altas. Aún así, la valoración de los aspectos legales, información sobre la póliza de seguros y trámites con distintas agencias e instituciones obtuvieron una menor puntuación, probablemente debido a que suelen ser procedimientos lentos y que en muchas ocasiones ralentizan el inicio del estudio generando a los IP una sensación de obstrucción del proceso. Esta sensación de

lentitud también se refleja en un artículo sobre el dictamen único²⁰. En vista de los resultados del estudio, los IP del centro parecen estar satisfechos con el tiempo de evaluación y de gestión del contrato. Se incorporó la valoración de la gestión del contrato en el apartado de aspectos burocráticos, a pesar de que este no es un trámite propio del CEIC, para tener así una valoración de la totalidad del circuito que atañe a la puesta en marcha de un proyecto y conocer cualquier aspecto a mejorar en la integridad del proceso.

La valoración media obtenida sobre las tareas llevadas a cabo por el CEIC fue alta, aspecto satisfactorio para sus miembros que ven reconocido el trabajo realizado.

Como ventajas, destacar que la presencia del IP en la reunión del Comité permite la comunicación directa, agiliza el proceso de evaluación de los proyectos y mejora la resolución de dudas.

La participación obtenida fue elevada. Los dos IP que no respondieron al cuestionario lo justificaron alegando como motivo su inexperiencia, por lo que preferían abstenerse de participar en el estudio.

Como limitaciones del estudio, resaltar que los cuestionarios no eran anónimos, lo que puede considerarse coercitivo y condicionante a la hora de responder y pudiéndose pensar que en caso de tratarse de encuestas anónimas las puntuaciones podrían haberse modificado a la baja. Además, hay que tener en cuenta que solo se facilitó un cuestionario por IP, pudiéndose ver influenciada su opinión según las diferentes experiencias previas experimentadas.

A pesar del elevado porcentaje de respuesta de los IP encuestados, la muestra es relativamente pequeña, de modo que las conclusiones obtenidas del estudio deben interpretarse con cierta precaución. También hay que considerar que los servicios participantes en el estudio no tienen porqué coincidir con los servicios con más estudios activos en el centro.

Resaltar el bajo porcentaje de IP participantes con experiencia previa de presentación de proyectos a otros CEIC, lo que conlleva que desconocían otras metodologías existentes de funcionamiento de otros Comités.

Este estudio permitió detectar puntos de mejora sobre el funcionamiento del CEIC relacionados principalmente con la organización y planificación de las reuniones. En concreto, con el objetivo de facilitar al máximo la compaginación de la actividad investigadora y asistencial de los IP, se flexibilizó el horario y se concedió más tiempo de preparación y exposición de la presentación del proyecto. Se convoca a los IP con 15 días de antelación en lugar de los 10 días con que se convocaban previamente al estudio. En la convocatoria se les informa de la hora aproximada de asistencia y se les solicita el número del teléfono móvil corporativo. El día de la reunión se llama a cada IP en el momento en el que el anterior termina su exposición evitando así esperas innecesarias y pérdidas de productividad. Ade-

más, se aumentó el tiempo de exposición de 10 a 15 minutos, por IP.

En conclusión, los investigadores valoraron positivamente la presentación presencial del proyecto en la sesiones de evaluación del CEIC, a pesar del esfuerzo organizativo que supone para ambas partes implicadas. Este trabajo permitió detectar posibles áreas de mejora para optimizar al máximo la organización y planificación de la sesiones de evaluación.

Bibliografía

1. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Boletín Oficial del Estado, 7 de febrero de 2004, núm. 33, p. 5429.
2. Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril de 2001 relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. Diario Oficial de las Comunidades Europeas, 1 de mayo de 2001, L 121, p. 34.
3. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Adoptada por la 18ª Asamblea Médica, 1964. Última revisión Octubre 2008. [Citado: 15 de noviembre de 2012]. Disponible en http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c_es.pdf
4. Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina. Boletín Oficial del Estado, 20 de octubre de 1999, núm. 251, p. 36825.
5. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Boletín Oficial del Estado, 14 de diciembre de 1999, núm. 298, p. 43088.
6. Procedimientos normalizados de trabajo del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) Hospital Universitario 12 de Octubre. Versión: Septiembre de 2010. [Citado: 15 de noviembre de 2012]. Disponible en http://imas12.h12o.es/doc/ceic/pnts_ceic_h12o.pdf
7. Procedimientos normalizados de trabajo del Comité Ético de Investigación Clínica de las Illes Balears. Versión enero de 2008. [Citado: 15 de noviembre de 2012]. Disponible en <http://dgaval.caib.es/www/ceicsalut/pag-cat/index.html>
8. Normes de funcionament intern del Comitè Ètic d'Investigació Clínica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebrón. Versión 10-02-2012. [Citado: 15 de noviembre de 2012]. Disponible en http://www.vhir.org/Global/pdf/ceic/PNT_es.pdf
9. Procedimientos normalizados de trabajo del Comité Ético de Investigación Clínica regional de la Comunidad de Madrid. Fecha de aprobación del PNT: 7/11/2007. [Citado: 15 de noviembre de 2012]. Disponible en <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-Disposition&blobheadervalue1=filename%3DPROCEDIMIENTO+4.pdf&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1220639340149&ssbinary=true>
10. Redondo-Capafons S, Salort-Llorca C, Pla-Poblador R, Quintana S. Ensayos clínicos: valoración del tipo de aclaraciones solicitadas y homogeneidad en la revisión por los comités éticos de investigación clínica. Med Clin (Barc) 2009;133:23-5.
11. Quintana J. M, Aróstegui I, Arcelay A, García M, Ortega M, Candelas S. Encuesta de satisfacción a pacientes de servicios de urgencias de hospitales agudos. Gac Sanit 1999;13:38-45.
12. González Hinjos M, Idoipe Tomás A, Prados Torres A, Loris Pablo C. Satisfacción de los promotores de los ensayos clínicos con el fun-

- cionamiento de un comité ético de investigación clínica. ICBdigital. 2011;72:2-15. [Citado: 15 de noviembre de 2012]. Disponible en <http://www.iacs.aragon.es/awgc/contenido.detalle.do?idContenido=5586>
13. Førde R, Pedersen R, Akre V. Clinician's evaluation of clinical ethics consultations in Norway: a qualitative study. *Med Health Care and Philos* 2008;11:17-25.
 14. Giménez N, Jodar E, Torres M, Dalmau D. Perspectiva de los profesionales sobre la investigación biomédica. *Rev Calid Asist* 2009;24:245-55.
 15. Pedrazas D, Giménez N, Redondo S, Font R, Quintana S. Ensayos clínicos, consentimiento informado y negativas a participar: percepción del investigador. ICBdigital. 2012;77:2-14. [Citado: 15 de noviembre de 2012]. Disponible en <http://se-fc.org/gestor/images/icbdigital/icb77.pdf>
 16. Giménez N, Pedrazas D, Medina E, Dalmau D y Grupo de Estudio sobre la Formación en Investigación. Formación en investigación: autopercepción de los profesionales sobre sus necesidades. *Med Clin (Barc)* 2009;132:112-7.
 17. Kluge EH. The roles and functions of hospital-based ethics committees. *CMAJ* 1996;154:1094-5.
 18. Whitney SN, Alcsér K, Schneider CE, McCullough LB, McGuire AL, Volk RJ. Principal Investigator Views of the IRB System. *Int J Med Sci* 2008;5:68-72.
 19. Abbott L, Grady C. A Systematic Review of the Empirical Literature Evaluating IRBs: What We Know and What We Still Need to Learn. *J Empir Res Hum Res Ethics* 2011;6(1):3-19.
 20. Dal-Ré R. El dictamen único en los ensayos clínicos multicéntricos: la nueva normativa española en el entorno europeo. *Med Clin (Barc)* 2005;124:263-5.

ORIGINALES

Prasugrel compared to clopidogrel in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a Spanish model-based cost-effectiveness analysis

A. Davies¹, M. Sculpher^{1,2}, A. Barrett³, T. Huete⁴, J. A. Sacristán⁴ y T. Dilla⁴

¹Oxford Outcomes Ltd, Oxford, United Kingdom. ²Centre for Health Economics, University of York, York, United Kingdom.

³Global Health Outcomes, Eli Lilly and Company, United Kingdom. ⁴Medical Department, Lilly S. A., Alcobendas (Madrid), Spain.

Abstract

Objective: To assess the long-term cost-effectiveness of 12 months treatment of prasugrel compared to clopidogrel in patients with acute coronary syndrome (ACS) undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) in the Spanish health care system.

Methods: A Markov state transition model was developed to estimate health outcomes, quality adjusted life years (QALYs), life years (LY), and costs over patients' lifetimes. Clinical inputs were based on an analysis of the TRITON-TIMI 38 clinical trial. Hospital readmissions captured during the trial in a sub-study of patients from eight countries (and subsequent re-hospitalisations modelled to accrue beyond the time horizon of the trial), were assigned to Spanish diagnosis-related group payment schedules to estimate hospitalisation costs.

Results: Mean total treatment costs were €11,427 and €10,910 for prasugrel and clopidogrel respectively. The mean cost of the study drug was €538 higher for prasugrel vs. clopidogrel, but rehospitalisation costs at 12 months were €79 lower for prasugrel due to reduced rates of revascularisation. Hospitalisation costs beyond 12 months were higher with prasugrel by €55, due to longer life expectancy (+0.071 LY and +0.054 QALYs) associated with the decreased non-fatal myocardial infarction rate in the prasugrel group. The incremental cost per life year and QALY gained with prasugrel was €7,198, and €9,489, respectively.

Conclusion: Considering a willingness-to-pay threshold of €30,000/QALY gained in the Spanish setting, prasugrel represents a cost-effective option in comparison with clopidogrel among patients with ACS undergoing PCI.

KEYWORDS

Cost-effectiveness; Prasugrel; Acute coronary syndrome; Spain

Prasugrel frente a clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a intervención coronaria percutánea: análisis de coste-efectividad basado en un modelo español

Resumen

Objetivo: Evaluar a largo plazo el coste-efectividad de 12 meses de tratamiento con prasugrel frente a clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) desde la perspectiva del sistema nacional de salud español.

Métodos: Se desarrolló un modelo de Markov de transición entre estados para estimar los resultados en salud, los años de vida ajustados por calidad (AVACs), los años de vida (AV) y los costes a lo largo de la vida de los pacientes. Los datos clínicos fueron obtenidos de un análisis del ensayo clínico TRITON-TIMI 38. Los reingresos hospitalarios registrados durante el ensayo en un subestudio de pacientes provenientes de ocho países, (y las subsiguientes rehospitalizaciones fueron modeladas para acumularse más allá del horizonte temporal del ensayo) fueron asignados a grupos relacionados con el diagnóstico españoles para estimar los costes de hospitalización.

Resultados: Los costes medios totales del tratamiento con prasugrel y clopidogrel fueron 11.427 € y 10.910 €, respectivamente. El coste medio del fármaco fue 538 € superior para prasugrel frente a clopidogrel, pero los costes de rehospitalización a los 12 meses fueron 79 € menores para prasugrel debido a la reducción en las tasas de revascularización. Los costes de hospitalización más allá de los 12 meses fueron 55 € superiores con prasugrel, debido a la mayor esperanza de vida (+0,071 AV y +0,054 AVACs) asociada a la reducción de la tasa de infartos de miocardio no mortales en el grupo de prasugrel. El coste-efectividad incremental por año de vida y AVAC ganado con prasugrel fue 7.198 € y 9.489 €, respectivamente.

Conclusión: Considerando el umbral de disponibilidad a pagar de 30.000 €/AVAC para España, prasugrel representa una opción coste-efectiva en comparación con clopidogrel en pacientes con SCA sometidos a ICP.

PALABRAS CLAVE

Coste-efectividad; Prasugrel; Síndrome coronario agudo; España

Farm Hosp. 2013;37(4):307-316

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dilla_tatiana@lilly.com (Tatiana Dilla Quintero)

Farm Hosp. 2013;37(4):307-316

Introduction

Acute coronary syndrome (ACS) is a major cause of morbidity and mortality, and imposes significant costs on healthcare systems.¹ ACS is a pathophysiologic continuum ranging from unstable angina (UA) to non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) to ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). Current guidelines recommend early diagnostic cardiac catheterisation and percutaneous coronary intervention (PCI) within 2 hours for STEMI patients^{2,3}, and within 72 hours for moderate to high risk NSTEMI patients.^{4,5}

Platelets play a key role in the pathogenesis of atherothrombotic complications that may occur due to plaque rupture in ACS and PCI. Therefore, dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel has been recommended in practice guidelines for ACS patients undergoing PCI to prevent ischemic events.³⁻⁶

The Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38) demonstrated that prasugrel, significantly reduced, compared to standard-dose clopidogrel, the composite endpoint of cardiovascular death, non fatal myocardial infarction or non-fatal stroke in ACS patients undergoing PCI treated with aspirin for up to 15 months. Prasugrel was associated with a significant increase in the rate of bleeding.⁷ Analysis of net clinical benefit (defined as the rate of death from any cause, nonfatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or non-CABG-related non-fatal TIMI major bleeding), however, favoured prasugrel over clopidogrel in the overall patient population.⁷ There were three subgroups of patients, however, among whom prasugrel did not have a favourable net clinical benefit: patients who had prior history of stroke or transient ischemic attack had net harm from prasugrel, while net clinical benefit among patients aged ≥ 75 years and patients weighing less than 60 kg was neutral.⁷ The European Medicines Agency (EMA) approved prasugrel to be given as a loading dose of 60 mg and followed with 12 months of treatment with a daily 10 mg dose in ACS patients undergoing PCI, with prasugrel contraindicated in patients with previous stroke or TIA. The label also reflects the higher rates of bleeding in patients ≥ 75 years old and patients weighing < 60 kg in recommending a reduced maintenance dose (5 mg) for these patients.⁸ In patients ≥ 75 years old, the use of prasugrel was generally not recommended and a careful benefit/risk evaluation needs to be performed and prasugrel used when the benefits of ischemic events prevention outweighs bleeding risks (Efient® SPC).⁸

Given the increasing pressures on health care budgets, it is necessary to assess health interventions not only in terms of their safety and efficacy but also in terms of their cost-effectiveness. Economic evaluation of competing healthcare interventions compares these in terms of their incremental costs and benefits, such as quality adjusted life years

(QALYs), expressing cost-effectiveness in terms of incremental cost per QALY. Cost-effectiveness analyses have shown prasugrel to be cost-saving in a US setting, based on substantial reductions in re-hospitalisation costs.⁹ The present study evaluates the long-term cost-effectiveness, in terms of both cost per life year and cost per QALY gained, from the perspective of the Spanish health care system, of treating ACS patients undergoing PCI, with prasugrel compared to clopidogrel for a period of time of 12 months. The base case analysis considers the overall licensed population in TRITON-TIMI 38 (defined as all patients other than those with prior stroke or TIA and including patients who are now recommended to be treated with a 5 mg maintenance dose). The analysis is based on a model the main elements of which are briefly described below. Further details of the model, including the risk equations based on TRITON TIMI-38 that it employs, have been reported elsewhere.¹⁰

Methods

This cost-effectiveness analysis compares 12 months treatment with prasugrel (60 mg loading dose and 10 mg daily maintenance dose) to 12 months treatment with clopidogrel (a 300 mg loading dose and a 75 mg daily maintenance dose) using a lifetime horizon. Detailed model methods have previously been described elsewhere.¹⁰

Briefly, a Markov state transition model was developed to estimate health outcomes, life years (LYs), quality adjusted life years (QALYs), and costs over the patients' lifetimes. Life years and QALYs were modelled as a function of index ACS type and events occurring during 12 months of treatment. Individual patient data from TRITON-TIMI 38 were used to construct a series of risk equations to estimate the risks of clinical events. The equations predict the risk of the primary endpoint in the trial of cardiovascular death, non-fatal MI or stroke, and its key safety endpoint, TIMI major or minor bleeding (including CABG bleeds) over the 12 month period of treatment conditional on patients' clinical characteristics at baseline and treatment allocation. Following the 12 month treatment period, risks for all-cause mortality are increased by non-fatal myocardial infarctions and strokes that are predicted to have occurred during the treatment period. The Markov state transition model approximated a lifetime horizon for the analysis (maximum survival of 40 years following the index ACS event).

Costs and outcomes were discounted at an annual rate of 3% according to current Spanish recommendations.¹¹ Table 1 presents a summary of the inputs used in the model.

Markov model

Figure 1 shows the model pathways (rectangles represent model states and arrows between ovals represent

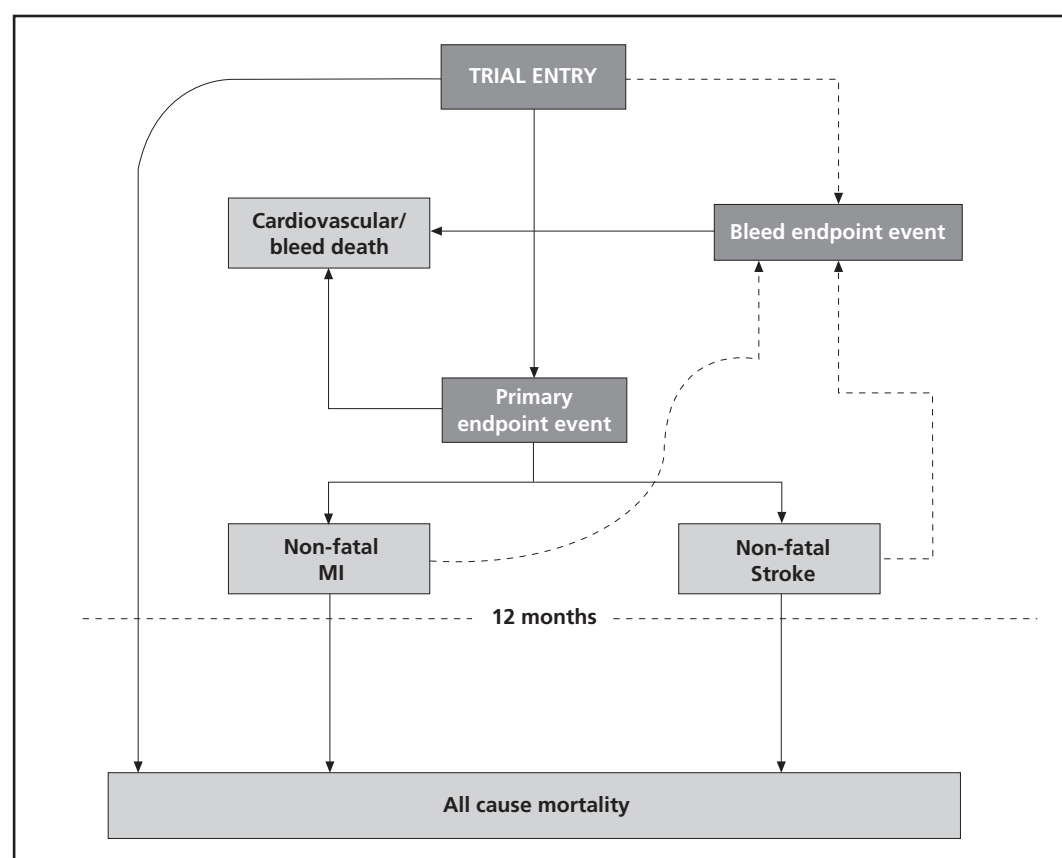
Table 1. Summary of key base-case model inputs

Input	Value	Source
Discount rate	3% per annum	Lopez Bastida et al. ¹¹
<i>RRs (95% confidence intervals) for post-trial all-cause mortality[†]</i>		
UA/NSTEMI	1.55 (1.31-1.84)	Allen et al. ¹⁹
STEMI	1.84 (1.54-2.20)	Allen et al. ¹⁹
Re-infarcted NSTEMI	2.93 (2.34-3.66)	Mueller et al. ¹²
Re-infarcted STEMI	3.48 (2.77-4.37)	Mueller et al. ¹²
Stroke	2.39 (1.44-3.97)	Taneja et al. ¹³
<i>HRQoL decrements:</i>		
ACS	0.0409 (± 0.0002)	Sullivan et al. ²¹
Stroke	0.0524 (± 0.0002)	Sullivan et al. ²¹
TIMI major bleed [‡]	25% decrement to population norm over 14 days	Assumption based on Wechowski et al. ²²
<i>Estimated cost per hospitalisation (Euros, 2013)</i>		
Clopidogrel	5.829	Calculated from DRGs (see table 2)
Prasugrel	5.535	Calculated from DRGs (see table 2)
<i>Drug acquisition costs</i>		
Clopidogrel	0.60	BOT ²³
Prasugrel (branded)	2.10	BOT ²³
Aspirin (low dose)	0.05	BOT ²³

RR: Relative risk; ACS: Acute coronary syndrome; UA/NSTEMI: Unstable angina/non-ST segment elevation myocardial infarction; STEMI: ST segment elevation myocardial infarction; HRQoL: Health related quality of life.

[†]In addition to cited source relative risk is derived using Rosengren et al.¹⁸

[‡]Population norms according to Kind et al.²⁰

**Figure 1.** Model pathways for the Markov model.

transitions between those states), for the Markov model. The model consists of two phases: one representing 12 months of treatment following PCI for ACS and the second representing remaining potential life expectancy. Patients enter the model and face risks for cardiovascular death, non-fatal MI, or non-fatal stroke, and bleeding (fatal, major or minor), during the 12 months antiplatelet treatment phase. Patients' longer term mortality is then predicted based on the occurrence of events over the first 12 months. Though further events will occur over patients' remaining lifetimes, an average effect of these further (unobserved) events on long term mortality is reflected in the relative risks for all-cause mortality employed in the model.^{12,13}

Risk equations

Separate risk equations were generated for the unstable angina/non-ST segment elevation myocardial infarction (UA/NSTEMI) and ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) populations due to their different risk profiles. The equations adjusted for baseline characteristics and treatment interaction effects with prior stroke or TIA; a potential interaction with diabetic patients is also included. The model is designed to address the licensed population, and does not include separate interaction effects for age ≥ 75 years and weight < 60 kg. Due to a rapidly declining risk of events following the index procedure, logistic models were employed to model events within three days of randomization,¹⁴ and Weibull functions¹⁵ were applied over the remainder of the trial period.

Combined endpoint events are disaggregated using multinomial logistic regression functions that predict the probability of events being each of the components listed above.

Treatment effects

The effectiveness of clopidogrel and prasugrel, in terms of the relative rate of clinical events over the 12 month treatment phase, was estimated within each of the risk functions. These effects are consistent with the overall published trial results.⁷

Survival

During the trial phase, the risk of non-cardiovascular mortality, stratified by age and sex, is based on Spanish national life tables adjusted to exclude cardiovascular mortality.^{16,17} To estimate mortality beyond the trial period, the model accounted for the additional risk associated with revascularised ACS compared to the general population,¹⁸ and the further risk faced by patients who experienced non-fatal MI or non-fatal stroke during the trial period (Table 1).^{12,13,19}

QALYs

Quality-adjusted survival, in the form of QALYs, was derived by weighting patients' survival time by estimates of health-related quality of life (HRQoL) that reflect the impact of clinical events. The model applies HRQoL weights to all patients based on age and sex specific EQ-5D population norms.²⁰ Adjustment for non-fatal MI (including qualifying ACS event) and non-fatal stroke employed EQ-5D based decrements taken from the US Medical Expenditure Panel Survey (Table 1).²¹ A temporary decrement is applied for major bleeds,²² equivalent to 25% of patients' quality of life at the time of the bleed event.

Medication costs

For the base case analysis, the daily cost of antiplatelets were €0.60 for clopidogrel (the cost for both generic and branded clopidogrel, i.e. Plavix® and Iscover®), and €2.10 for prasugrel.²³ Costs for clopidogrel and prasugrel, in combination with aspirin, were applied over the duration of the 12 months maintenance treatment phase.

Other costs

Costs relating to re-hospitalisations beyond the index admission were based on hospitalisation data collected in an economic sub-study of TRITON-TIMI 38 involving all study patients ($n = 6,705$) enrolled in eight pre-specified countries (USA, Australia, Canada, Spain, Italy, UK, Germany, France).⁹ The economic sub-study identified re-hospitalisations that were considered by a clinician blinded to treatment arm to potentially relate to the ACS condition or the PCI intervention, and that were separate hospitalisations to the index episode, these included both planned and unplanned PCI. Spanish diagnosis related groups (DRGs) were inflated to 2013 costs and mapped to the clinically assigned United States DRGs for each hospitalisation in the TRITON economic sub-study²⁴. Weighted average costs per hospitalisation were then calculated (based on the distribution of DRGs in each trial arm) (Table 2). Poisson regression, using panel data methods,²⁵ was used to estimate the rate of re-hospitalisation associated with clinical events over the trial period. Costs are modelled over the trial period by assigning the average re-hospitalisation costs for each arm (Table 2). After the 12 month treatment horizon, a common cost per year was applied to the modelled re-hospitalisations.

Cost-effectiveness analysis

Analyses were performed by running the model sequentially for all 13,090 patient profiles in TRITON that satisfy prasugrel's licenced population (defined as all patients

Table 2. DRGs and unit costs assigned to re-hospitalisations^{9,24}

DRG description	Incidence of rehospitalization		
	2013 cost (€)	Clopidogrel	Prasugrel
Intracranial Hemorrhage or Cerebral Infarction	€ 5,669	31	28
Transient Ischemic Attack & Precerebral Occlusions	€ 5,877	15	18
Nonspecific Cerebrovascular Disorders w CC	€ 3,107	1	0
Hyphema	€ 1,750	0	1
Other Disorders of the Eye Age >17 w CC	€ 2,988	1	1
Epistaxis	€ 2,213	3	5
Other Ear, Nose, Mouth & Throat Diagnoses Age > 17	€ 1,505	1	1
Pulmonary Embolism	€ 4,576	1	7
Pulmonary Edema & Respiratory Failure	€ 3,978	1	4
Chronic Obstructive Pulmonary Disease	€ 2,826	0	1
Respiratory Signs & Symptoms w CC	€ 2,806	2	4
Cardiac Valve & Oth Major Cardiothoracic Proc w Card Cath	€ 25,955	1	2
Coronary Bypass w Ptca	€ 30,938	1	3
Coronary Bypass w Card Cath	€ 23,327	69	63
Prm Card Pacem Impl w AML, hrt Fail or Shk,or AICD Lead or Gnrt	€ 9,242	2	3
Cardiac Pacemaker Revision except Device Replacement	€ 3,912	1	0
Circulatory Disorders w AML & Major Comp, Discharged Alive	€ 6,392	60	43
Circulatory Disorders w AML w/o Major Comp, Discharged Alive	€ 4,840	1	0
Circulatory Disorders w AML, Expired	€ 4,673	5	4
Circulatory Disorders except AML, w Card Cath & Complex Diag	€ 4,977	67	66
Circulatory Disorders except AML, w Card Cath w/o Complex Diag	€ 3,199	2	2
Heart Failure & Shock	€ 3,560	50	53
Deep Vein Thrombophlebitis	€ 2,302	5	8
Cardiac Arrest, Unexplained	€ 3,353	4	1
Peripheral Vascular Disorders w CC	€ 3,386	42	38
Atherosclerosis w CC	€ 2,946	25	23
Cardiac Congenital & Valvular Disorders Age > 17 w CC	€ 3,670	1	4
Cardiac Arrhythmia & Conduction Disorders w CC	€ 2,808	1	2
Cardiac Arrhythmia & Conduction Disorders w/o CC	€ 1,817	53	71
Angina Pectoris	€ 2,307	49	59
Syncope & Collapse w CC	€ 2,716	20	27
Chest Pain	€ 1,835	45	52
Other Circulatory System Diagnoses w CC	€ 3,959	22	36
G.I. Hemorrhage w CC	€ 4,005	59	81
Dental & Oral Dis except Extractions & Restorations, Age > 17	€ 2,472	0	1
Other Digestive System Diagnoses Age >17 w CC	€ 3,458	3	1
Kidney & Urinary Tract Infections Age >17 w CC	€ 3,026	0	1

Table 2. DRGs and unit costs assigned to re-hospitalisations^{9,24}

DRG description	Incidence of rehospitalization		
	2013 cost (€)	Clopidogrel	Prasugrel
Kidney & Urinary Tract Signs & Symptoms Age >17 w CC	€ 2,543	7	12
Menstrual & Other Female Reproductive System Disorders	€ 1,317	1	1
Traumatic Injury Age >17 w CC	€ 3,331	1	4
Complications of Treatment w CC	€ 3,395	0	3
Other Vascular Procedures w CC	€ 8,011	12	12
Cardiac Defibrillator Implant w/o CardCath	€ 9,092	1	0
Percutaneous Cardiovasc Proc w AMI	€ 7,483	0	2
Perc Cardio Proc w Coronary Artery Stent w/o AMI	€ 4,795	2	2
Perc Cardio Proc w/o Coronary Artery Stent or AMI	€ 4,978	7	3
Percutaneous Cardiovascular Proc w Drug Eluting Stent w AMI	€ 7,940	109	68
Percutaneous Cardiovascular Proc w Drug Eluting Stent w/o AMI	€ 5,105	471	403
Extracranial Procedures w CC	€ 9,941	0	1
Cardiac Defib Implant w Cardiac Cath w AMI/HF/Shock	€ 18,311	0	1
Cardiac Defib Implant w Cardiac Cath w/o AMI/HF/Shock	€ 14,803	4	2
Weighted average cost per re-hospitalization		€5,829	€5,535

AICD: Automated implantable cardioverter-defibrillator; AMI: Acute myocardial infarction; Card Cath: Cardiac catheterization; Cardio: Cardiovascular; CC: Complication or comorbidity; Comp: Complications; Dis: Disorder; GI: Gastrointestinal; Gnrtr: Generator; hrt Fail: Heart failure; HF: Heart failure; oth: Other; Perc: Percutaneous; Prm Card Pacem Impl: Permanent Cardiac Pacemaker implant; proc: Procedure; PTCA: Percutaneous transluminal coronary angioplasty; Shk: Shock; w: With; w/o: Without.

other than those with prior stroke or TIA, including patients who are now recommended to be treated with a 5 mg maintenance dose). Cost-effectiveness analyses are presented with mean costs, life years gained, and QALYs, along with incremental cost-effectiveness ratios (ICERs), for the licensed population and subgroups of UA/NSTEMI, STEMI, and diabetic patients, and those aged less than 75 with weight of 60 kg or above (TRITON-TIMI 38's 'core' clinical cohort 10 mg treatment population²⁶).

Model parameters were entered in the model as probability distributions where appropriate to facilitate probabilistic analysis.²⁷ Deterministic sensitivity analyses were also performed to examine the impact of specific alternative assumptions regarding discount rates; utility decrements for haemorrhage, MI and stroke; relative risks for all-cause mortality for the extrapolation phase and DRG costs. Deterministic sensitivity analyses were performed by re-running the model for each of the patient profiles in the licensed population under each scenario examined. Probabilistic analysis was based on the profile with median cost-effectiveness (defined as the profile with median net benefit, calculated as the value of prasugrel's incremental QALYs using a threshold value of €30,000 per QALY, less incremental costs), when the model was run deterministically for all 13,090 profiles in the overall licensed population.

Results

Effectiveness

The primary endpoint occurred in the model in 11.28% of clopidogrel patients in the overall licensed population compared with 8.87% of prasugrel patients, with the reduction driven primarily by myocardial infarction (8.49% for clopidogrel vs. 6.43% for prasugrel). The model predicted a numerical reduction in cardiovascular death (2.05% for clopidogrel vs. 1.76% for prasugrel) and little difference in the incidence of stroke (0.74% and 0.69% for clopidogrel and prasugrel respectively) (Table 3). Total bleeding events (TIMI major or minor, CABG and non-CABG) for the overall licensed population were higher at 12 months in the prasugrel group (4.81% with prasugrel vs. 3.64% with clopidogrel). These event rates were modelled over a lifetime to yield 0.071 additional life-years and 0.054 additional QALYs per patient with prasugrel compared to clopidogrel.

Base case costs and cost-effectiveness

The mean total treatment costs were €11,923 and €11,409 for prasugrel and clopidogrel respectively (Table 3). The mean cost of study drug was €538 higher for

Table 3. Cost-effectiveness results for overall licensed population and specific sub-groups (event rates at 12 months)

	Overall licensed population n = 13,090		UA-NSTEMI n = 9,669		STEMI n = 3,421		ACS diabetes n = 2,947		Core Cohort* n = 10,804	
	Clopidogrel	Prasugrel	Clopidogrel	Prasugrel	Clopidogrel	Prasugrel	Clopidogrel	Prasugrel	Clopidogrel	Prasugrel
<i>Modelled event probabilities:</i>										
Cardiovascular death	2.05%	1.76%	1.81%	1.66%	2.76%	2.05%	3.59%	2.73%	1.57%	1.36%
Myocardial infarction	8.49%	6.43%	8.60%	6.61%	8.17%	5.91%	10.64%	6.72%	8.15%	6.21%
Stroke	0.74%	0.69%	0.72%	0.54%	0.79%	1.12%	1.23%	1.01%	0.64%	0.58%
Total combined endpoint	11.28%	8.87%	11.13%	8.80%	11.71%	9.08%	15.46%	10.47%	10.36%	8.14%
Fatal bleed	0.00%	0.11%	0.00%	0.11%	0.00%	0.12%	0.00%	0.15%	0.00%	0.05%
Major bleed	1.71%	2.19%	1.49%	2.07%	2.32%	2.52%	2.21%	2.35%	1.50%	1.94%
Minor bleed	1.93%	2.51%	1.69%	2.40%	2.61%	2.82%	2.70%	2.93%	1.47%	1.96%
Total bleed (major or minor)	3.64%	4.81%	3.18%	4.58%	4.93%	5.46%	4.91%	5.43%	2.97%	3.95%
<i>Mean cost per patient (€)</i>										
Drugs	213	751	214	752	214	752	211	746	214	755
Hospitalisations < 12 months	988	910	996	917	996	917	1,099	964	969	892
Hospitalisations > 12 months	10,207	10,262	10,225	10,267	10,225	10,267	9,588	9,724	11,052	11,107
Total costs	11,409	11,923	11,435	11,936	11,435	11,936	10,898	11,434	12,235	12,754
<i>Mean outcomes per patient</i>										
Life years	14.017	14.089	14.04	14.10	13.95	14.07	13.21	13.39	15.10	15.17
QALYs	10.828	10.883	10.83	10.87	10.82	10.91	10.16	10.29	11.70	11.76
<i>ICER (€) vs. clopidogrel</i>										
Cost per LY gained		7,198		9,367		4,514		2,987		7,291
Cost per QALY gained		9,489		12,414		5,913		3,935		9,582

ACS: Acute coronary syndrome; UA/NSTEMI: Unstable angina/non-ST segment elevation myocardial infarction; STEMI: ST Segment elevation myocardial infarction; LY: Life year; QALYs: Quality adjusted life years; ICER: Incremental cost-effectiveness ratio.

*Core cohort: those aged less than 75 and weighing 60 kg or above.

prasugrel compared to clopidogrel, but rehospitalisation costs at 12 months were €79 lower for prasugrel due to reduced rates of revascularisation. Hospitalisation costs beyond 12 months were higher with prasugrel by €55, due to the longer life expectancy. Life expectancy modelled on the basis of the 12 month event rates was 14.09 and 14.02 years for prasugrel and clopidogrel respectively, a gain of 0.071 life years with prasugrel. Clopidogrel's average quality adjusted survival was 10.83 QALYs compared to 10.88 for prasugrel, an advantage of 0.054 QALYs. The incremental cost per life year and QALY gained with prasugrel was €7,198 and €9,489, respectively (Table 3).

Sub-group analysis

Constant treatment effects were applied across all patients in the UA/NSTEMI and STEMI risk functions with the exception of diabetes. Sub-group analyses are presented that reflect heterogeneity in risks of events by baseline characteristics. Although prasugrel was highly cost-effective in the STEMI and diabetes groups, sub-populations with a higher risk of ischaemia, (€5,913 and €3,935 per QALY respectively), prasugrel was also cost-effective in the UA-NSTEMI group, for which the cost per QALY was €12,414.

Sensitivity analysis

In the deterministic sensitivity analysis changes to model assumptions, including a 5% discount rate, doubling the cost of re-hospitalisations and increasing the disutility associated with a bleed, reducing the quality of life and long term mortality impact of non-fatal events, had little impact on the cost-effectiveness of prasugrel, with the ratio remaining below €13,000 per QALY gained, or under (Table 4). Reducing the price of clopidogrel to 80% of the current price (to €0.12 per day) resulted in the ICER increasing only to €12,636. Each deterministic sensitivity analysis reflects diversity in patients' baseline characteristics by re-running the model for all patient profiles in TRITON, and aggregating these individual results. The cost-effectiveness acceptability curve in figure 2 is based on the patient profile with median cost-effectiveness.

Discussion

Treatment with prasugrel was cost effective compared with clopidogrel among patients with an ACS undergoing PCI from the perspective of the Spanish healthcare system. Drug costs for prasugrel were higher than clopidogrel by €538 but this higher cost was partially offset

Table 4. Sensitivity analyses based on the licensed population

	Clopidogrel		Prasugrel		Incremental (Prasugrel compared to Clopidogrel)		
	QALYs	Costs (€)	QALYs	Costs (€)	QALYs	Costs (€)	€/QALY
Base case	10,828	11,409	10,883	11,923	0.054	514	9,489
Discounting							
0%	15,464	16,159	15,553	16,715	0.089	557	6,257
5%	8,900	9,437	8,941	9,933	0.041	496	12,134
Haemorrhage disutility							
8 x base	10,828	11,409	10,881	11,923	0.054	514	9,534
MI/stroke disutility							
1/2 * base	10,870	11,409	10,925	11,923	0.054	514	9,464
2 x base	10,744	11,409	10,798	11,923	0.054	514	9,539
MI/stroke mortality RR							
1/2 * base	11,430	12,033	11,473	12,536	0.043	503	11,655
2 x base	10,347	10,910	10,405	11,427	0.058	517	8,994
DRG costs							
1/2 * base	10,828	5,811	10,883	6,337	0.054	526	9,710
Clopidogrel price reduction							
-20%	10,828	11,336	10,883	11,923	0.054	557	10,276
-40%	10,828	11,323	10,883	11,923	0.054	599	11,063
-60%	10,828	11,281	10,883	11,923	0.054	642	11,850
-80%	10,828	11,238	10,883	11,923	0.054	685	12,636

MI: Myocardial infarction; DRG: Diagnostic reimbursement group; RR: Relative risk; QALYs: Quality adjusted life years.

by savings from reduced re-hospitalisations over one year. Prasugrel was associated with a non-significant reduction in the rate of cardiovascular death in TRITON-TIMI 38, however, life year gains will also accrue over the longer term principally due to the significantly lower rate of non-fatal MI. The model recognises, through the long term application of the rehospitalisation equation's baseline admission rate, that surviving patients will continue to require a certain level of health care due to their underlying coronary disease irrespective of potential further events. Though the admission rates associated with modelled events could also have been applied over the long term, this would clearly have favoured prasugrel without evidence to support this. The approach taken may to this extent, therefore, be conservative with respect to prasugrel's expected cost-effectiveness; although greater numbers of prasugrel patients remain alive and therefore at risk of further events, a greater proportion of surviving clopidogrel patients carry the added risk due to re-infarctions seen in the trial. Additional life-years and QALYs over the longer term result in incremental cost-effectiveness ratios below the Spanish threshold considered for cost-effectiveness (€30,000 per QALY).²⁸ Sensitivity analysis showed prasugrel's cost-effectiveness was robust to different assumptions within the model.

Though prasugrel is cost-effective in all sub-groups, its ICER is lower in those groups at higher risk of ischemic

events - the STEMI and diabetic populations. The model reported here, however, is designed to assess prasugrel's cost-effectiveness based on the licensed population in the trial, and accounts for prasugrel's greater effectiveness in patients without prior TIA/stroke. Wiviott et al. have emphasised the greater effectiveness of prasugrel seen in patients with what they term a 'core clinical cohort', which includes not only those patients within TRITON TIMI-38 without prior TIA/stroke, but also those patients aged under 75 years with body weight ≥ 60 kg. The model does not account for differences in treatment effects by age and weight, and the results reported for the core clinical cohort may therefore reflect conservative estimates of prasugrel's likely QALY gains in these patients.

The results and sensitivity analyses presented in tables 3 (main results) and 4 (deterministic sensitivity analysis), are based on aggregating analyses for individual patient profiles, reflecting diversity in patients' baseline characteristics in TRITON. To conduct probabilistic analyses on this basis, however, would be impractical as this would require several million iterations of the model. We therefore report a limited probabilistic analysis in Figure 2 that shows the probabilities of prasugrel being cost-effective at given thresholds for cost per QALY based on the patient profile in the overall licensed population with median cost-effectiveness.

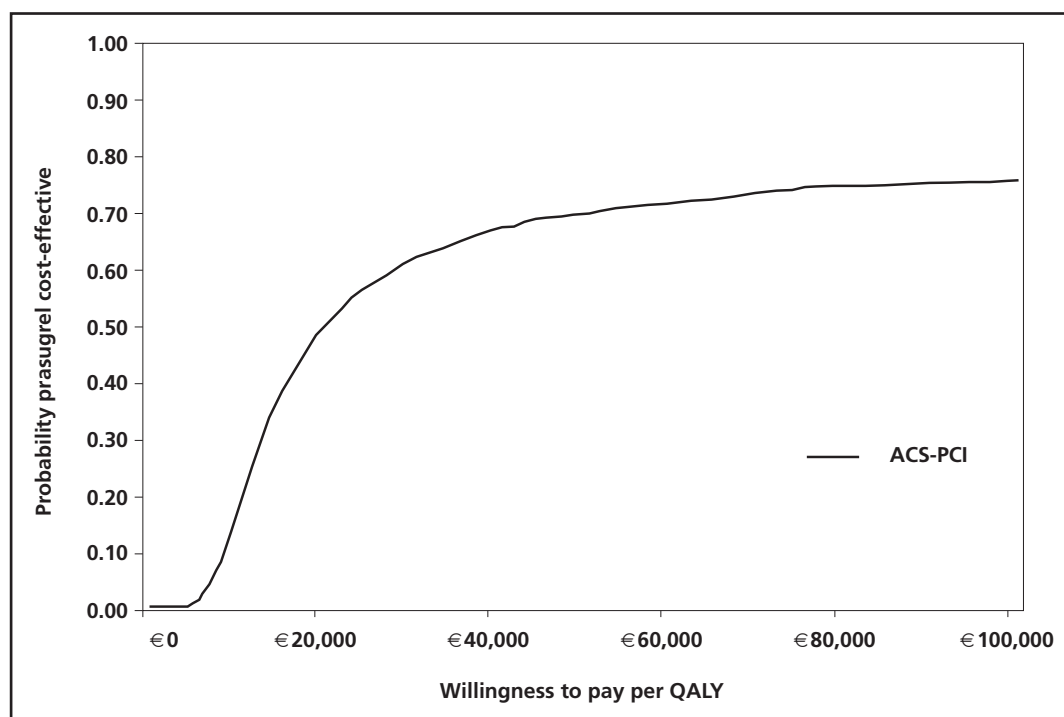


Figure 2. Cost-effectiveness acceptability curve for prasugrel based on patient profile with (median cost-effectiveness in overall licensed population).

Fatal bleeding is accounted for in the model, and the higher bleeding risk associated with prasugrel treatment can be expected to cease once patients stop treatment, in this case at a maximum of 12 months following PCI. This assumption is consistent with prior cost-effectiveness analyses of anti-thrombotic agents known to be associated with differences in bleeding rates.²⁹ While bleeding has been associated with increased mortality over a long time period,³⁰ Hochholzer et al., estimated the impact of serious bleeding on mortality in TRITON-TIMI 38.³¹ A declining HR over time following a non-fatal serious bleed stabilised after 40 days at approximately 1.38 (0.72-2.66).³¹ We explored our assumptions around bleeding in our analyses, and an eight-fold increase in the disutility associated with bleeds had little on the cost-effectiveness.

A potential limitation of the analysis concerns the utility estimates which are drawn from the US Medical Expenditure Panel Survey.²¹ Though these were based on the EQ-5D, the tariff used was that of the USA and so may not be representative of the Spanish population. However, the impact of the utility data assumptions were tested in the sensitivity analysis by varying the weights (utilities) attached to modelled events; reducing the impact of these events' utility decrements by 50%, and increasing them by 100%, varied prasugrel's cost per QALY by only $\pm$ €50.

In Spain, clopidogrel's cost-effectiveness has been demonstrated by Badia et al.³² in a short-term trial based, and longer-term modelled analysis. The short-term incremental cost per event avoided of adding clopidogrel to standard therapy was €17,190; long-term incremental cost per life-year gained was €8,132.³² In an analysis by

Latour-Perez et al.³³ clopidogrel cost-effectiveness in NSTEMI patients, was shown to vary between €5,000 per QALY for high risk 40 year old patients and €30,000 for low risk 80 year olds.

Conclusion

In conclusion this analysis shows that treatment with prasugrel compared to clopidogrel in patients with ACS undergoing PCI in Spain represents a cost-effective use of health care resources.

Funding/disclosures

TRITON-TIMI 38 was funded by Daiichi Sankyo Company, Limited and Eli Lilly and Company. Economic analyses were funded by Eli Lilly and Company and undertaken by Oxford Outcomes. A. Barrett, JA Sacristán, T Huete and T Dilla are employees of Eli Lilly and Company.

Bibliografía

1. Taylor MJ, Scuffham PA, McCollam PL, Newby DE. Acute coronary syndromes in Europe: 1-year costs and outcomes. *Curr Med Res Opin* 2007;23(3):495-503.
2. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012;33(20):2569-619.
3. Kushner FG, Hand M, Smith SC, Jr., King SB, III, Anderson JL, Antman EM, et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial

- Infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009;120:2271-306.
4. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32(23):2999-3054.
 5. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, Jr., Ettinger SM, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2007 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(19):1920-59.
 6. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) 3. *Eur Heart J* 2012;33(20):2569-619.
 7. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007 Nov 15;357(20):2001-15. (8) EMA. Efiient : EPAR - Product Information. http://www.ema.europa.eu/docs/EN_GB/Document_Library/EPAR/_Product_Information/Human/000984/WC500021971.Pdf. 2009.
 9. Mahoney EM, Wang K, Arnold SV, Proskorovsky I, Wiviott S, Antman E, et al. Cost-effectiveness of prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary intervention: results from the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction TRITON-TIMI 38. *Circulation* 2010;121:71-9.
 10. Davies A, Bakhai A, Schmitt C, Barrett A, Graham-Clarke P, Sculpher M. Prasugrel vs clopidogrel in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a model-based cost-effectiveness analysis for Germany, Sweden, the Netherlands, and Turkey. *J Med Econ* 2013;16(4):510-21.
 11. Lopez-Bastida J, Oliva J, Antonanzas F, Garcia-Altes A, Gisbert R, Mar J, et al. Spanish recommendations on economic evaluation of health technologies. *Eur J Health Econ* 2010;11(5):513-20.
 12. Mueller HS, Forman SA, Menegus MA, Cohen LS, Knatterud GL, Braunwald E. Prognostic significance of nonfatal reinfarction during 3-year follow-up: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) phase II clinical trial. The TIMI Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(4):900-7.
 13. Taneja AK, Collinson J, Flather MD, Bakhai A, de Arenaza DP, Wang D, et al. Mortality following non-ST elevation acute coronary syndrome: 4 years follow-up of the PRAIS UK Registry (Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the UK). *Eur Heart J* 2004;25(22):2013-8.
 14. Armitage P. *Statistical Methods in Medical Research*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific; 1987.
 15. Collett D. *Modelling Survival Data in Medical Research*. London: Chapman and Hall/CRC; 1994.
 16. National Statistics Institute. Spanish Life Tables. Available from: <http://www.ine.es> [accessed 15.11.11].
 17. Interim Life Tables, United Kingdom 2006-2008. Available from: <http://www.gad.gov.uk/Demography%20Data/Life%20Tables/index.html> [accessed 15.11.11].
 18. Rosengren A, Wilhelmsen L, Hagman M, Wedel H. Natural history of myocardial infarction and angina pectoris in a general population sample of middle-aged men: a 16-year follow-up of the Primary Prevention Study, Goteborg, Sweden. *J Intern Med* 1998;244(6):495-505.
 19. Allen LA, O'Donnell CJ, Camargo CA, Jr., Giugliano RP, Lloyd-Jones DM. Comparison of long-term mortality across the spectrum of acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2006;151:1065-71.
 20. Kind P, Hardman G, Macran S. UK population norms for EQ-5D. 1999.
 21. Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Med Decis Making* 2006;26(4):410-20.
 22. Wechowski J, Woehl A, Tetlow T, McEwan PH, Connolly M, Bhatt A, et al. Cost-utility analysis in the UK settling off vasoactive drug treatments in acute bleeding oesophageal varices in cirrhotic patients - a discrete event simulation model. *Value Health* 2009;9(6):A190.
 23. BOT database of pharmaceutical prices. General Spanish Council of Pharmacists. Available from: <https://botplusweb.portalfarma.com/> [accessed 15.11.11].
 24. Pesos españoles y coste SNS, año 2006 (cifras revisadas en mayo de 2009). Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Available from: http://www.msps.es/estadEstudios/estadisticas/docs/PESOS_ESPAÑOLES_AP_GRD_V23_2006.pdf [accessed 15.11.11].
 25. Rabe-Hesketh S, Skrondal A. *Multilevel and longitudinal modeling using Stata*. College Station TX, Stata Press. 2005.
 26. Wiviott SD, Desai N, Murphy SA, Musumeci G, Ragosta M, Antman EM, et al. Efficacy and safety of intensive antiplatelet therapy with prasugrel from TRITON-TIMI 38 in a core clinical cohort defined by worldwide regulatory agencies. *Am J Cardiol* 2011;108(7):905-11.
 27. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision Modeling for Health Economic Evaluation*. Oxford: Oxford University Press; 2006.
 28. Sacristan JA, Oliva J, Del LJ, Prieto L, Pinto JL. [What is an efficient health technology in Spain?]. *Gac Sanit* 2002;16(4):334-43.
 29. Sculpher MJ, Lozano-Ortega G, Sambrook J, Palmer S, Ormanidhi O, Bakhai A, et al. Fondaparinux versus Enoxaparin in non-ST-elevation acute coronary syndromes: short-term cost and long-term cost-effectiveness using data from the Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators (OASIS-5) trial. *Am Heart J* 2009;157:845-52.
 30. Budaj A, Eikelboom JW, Mehta SR, Afzal R, Chrolavicius S, Bassand JP, et al. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2009;30:655-61.
 31. Hochholzer W, Wiviott SD, Antman EM, Contant CF, Guo J, Giugliano RP, et al. Predictors of bleeding and time dependence of association of bleeding with mortality: insights from the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel—Thrombolysis in Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Circulation* 2011;123(23):2681-9.
 32. Badia X, Bueno H, Gonzalez J, Jr., Valentin V, Rubio M. [Short-and long-term cost-effectiveness analysis of adding clopidogrel to standard therapy in acute coronary syndrome patients in Spain]. *Rev Esp Cardiol* 2005;58(12):1385-95.
 33. Latour-Perez J, Navarro-Ruiz A, Ridao-Lopez M, Cervera-Montes M. Using clopidogrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome patients: a cost-utility analysis in Spain. *Value Health* 2004;7(1):52-60.

ORIGINALES

Efectividad de plerixafor en pacientes sometidos a movilización de progenitores hematopoyéticos para autotrasplante

R. Ruano Camps¹, M. Ortiz Pareja², I. Vidales Mancha², I. M. Muñoz Castillo¹ y A. I. Heiniger Mazo²

¹Servicio de Farmacia. HRU Carlos Haya. Málaga. ²Servicio de Hematología. HRU Carlos Haya. Málaga.

Resumen

Objetivo: Evaluar efectividad del tratamiento con plerixafor en pacientes sometidos a movilización para posterior autotrasplante de progenitores hematopoyéticos en nuestro hospital.

Métodos: Estudio retrospectivo de todos los pacientes que hasta septiembre 2012, recibieron plerixafor en su esquema de movilización de progenitores hematopoyéticos a sangre periférica. Se revisaron las historias clínicas y los registros de dispensación de medicamentos de la consulta de pacientes externos. Las variables de efectividad utilizadas fueron: CD34/kg en producto de aféresis obtenidas, dosis y días recibidos de factor estimulante de colonias (G-CSF) y de plerixafor. Para cada paciente se comparó los resultados de efectividad del fármaco con los obtenidos para anteriores esquemas de movilización en los que no se utilizó plerixafor, en caso de tenerlos. Los datos se analizaron mediante IBM spss v19.

Resultados: Un total de 24 pacientes recibieron plerixafor en nuestro hospital. Los diagnósticos se distribuyeron: 15 linfoma no Hodgkin, 6 pacientes con mieloma múltiple, 2 enfermedad de Hodgkin, y 1 coriocarcinoma diseminado. Los resultados de efectividad fueron: Movilización sin plerixafor (n = 18): 5 pacientes se movilizaron sólo con G-CSGF, 13 con G-CSF y quimioterapia. La dosis de G-CSF /día fue de 931,1 mcg ($\pm$ 179,5), durante 9,5 días ($\pm$ 4,7). El promedio de CD34/kg en producto obtenido fue de 0,2 células ($\pm$ 0,5). Ningún paciente obtuvo producto suficiente ($\geq 2 \times 10^6$ células/kg) para el posterior autotrasplante. El 100 % de las movilizaciones fracasaron. Movilización con plerixafor (n = 24): 13 pacientes se movilizaron sólo con G-CSGF, 11 con G-CSF y quimioterapia. La dosis de G-CSF /día y de plerixafor promedio fue de 885,1 mcg ($\pm$ 240,1) y 19,8 ($\pm$ 4,4), respectivamente, administrados durante 8,9 ($\pm$ 5,1) y 1,5 ($\pm$ 0,6) días, respectivamente. El promedio de CD34/kg en producto obtenido fue de 2,3x10⁶ células ($\pm$ 1,7) (p = 0,014, en relación a las movilizaciones sin plerixafor). Sólo el 12,5% (n = 3) pacientes no pudieron someterse a autotrasplante.

Effectiveness of plerixafor in patients undergoing mobilization autologous haematopoietic progenitor cell

Abstract

Objective: To evaluate effectiveness of treatment with plerixafor in patients undergoing posterior mobilization for hematopoietic transplant at our hospital.

Methods: Retrospective study of all patients who until September 2012, received plerixafor in their scheme of mobilization into peripheral blood hematopoietic progenitors. We reviewed the medical records and records of drug dispensing outpatient consultation. Effectiveness variables used were: CD34/kg in apheresis product obtained, and day dose received colony stimulating factor (G-CSF) and Plerixafor. Each patient was compared to the effectiveness of the drug results with those obtained earlier mobilization schemes where Plerixafor not used, if present. Data were analyzed using IBM SPSS v19.

Results: A total of 24 patients received plerixafor in our hospital. Diagnoses were distributed: 15 NHL, 6 patients with multiple myeloma, 2 Hodgkin's disease, and one metastatic choriocarcinoma. The effectiveness outcomes were no plerixafor mobilization (n = 18): 5 patients were mobilized with G-CSGF only, 13 with G-CSF and chemotherapy. The G-CSF dose / day was mcg 931.1 ($\pm$ 179.5) for 9.5 days ($\pm$ 4.7). The average product obtained CD34/kg in cells was 0.2 ($\pm$ 0.5). No patient received sufficient product ($\geq 2 \times 10^6$ cells/kg) for subsequent autologous transplantation. 100% of the demonstrations failed. Mobilization with plerixafor (n = 24): 13 patients were mobilized with G-CSGF only, 11 with G-CSF and chemotherapy. The G-CSF dose/day and averaged Plerixafor mcg 885.1 ($\pm$ 240.1) and 19.8 ($\pm$ 4.4), respectively, administered for 8.9 ($\pm$ 5.1) and 1, 5 ($\pm$ 0.6) days, respectively. The average product obtained in CD34/kg was 2.3 x 10⁶ cells ($\pm$ 1.7) (p = 0.014 in relation to the demonstrations without Plerixafor). Only 12.5% (n = 3) patients were unable to undergo autologous transplant.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rosaliaruano@hotmail.com (Rosalia Ruano Camps)

Conclusiones: En nuestros pacientes, plerixafor ha demostrado ser efectivo en la movilización de progenitores hematopoyéticos para posterior autotrasplante.

PALABRAS CLAVE

Plerixafor; Movilización progenitores hematopoyético; Autotrasplante progenitores hematopoyéticos

Farm Hosp. 2013;37(4):317-321

Introducción

El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (PH) tras la administración de dosis altas de quimioterapia es un procedimiento aplicado a pacientes con enfermedades hematológicas como mieloma múltiple o linfoma no Hodgkin. Ha demostrado en distintos ensayos clínicos proporcionar mejores resultados de supervivencia que la administración de quimioterapia convencional¹.

Para la realización del autotrasplante de PH es imprescindible realizar una movilización de dichos PH a sangre periférica, para posteriormente recolectarlos mediante aféresis. La terapia estándar para la movilización de PH a sangre periférica ha sido la utilización de factores estimulantes de colonias (G-CSF), principalmente filgrastim, asociado o no a quimioterapia². Distintos autores han establecido que el valor óptimo de CD34/kg que debe obtenerse tras la aféresis para la infusión en el autotrasplante es $\geq 5 \times 10^6$ CD34/kg, debiendo ser este valor no inferior a 2×10^6 CD34/kg. Este dato se relaciona con una recuperación hematológica posttrasplante más rápida y con mejores datos de supervivencia^{3,4}. Por lo tanto se considerará que la movilización ha sido exitosa cuando se recolecten $\geq 2 \times 10^6$ CD34/kg.

El éxito en el proceso de movilización depende de distintos factores como la enfermedad de base, la edad, el número de líneas de tratamiento quimioterápico y radioterapia previos y el tipo de quimioterapia recibida. Entre el 6 y el 27% de los pacientes, sometidos a este procedimiento no obtendrán valores de CD34/Kg de peso suficientes para el autotrasplante^{5,6}.

Plerixafor es un fármaco indicado, en combinación con G-CSF, para potenciar la movilización de células madre hematopoyéticas a sangre periférica para su recogida por aféresis y posterior autotrasplante en pacientes con linfoma y mieloma múltiple cuyas células se movilizan con dificultad⁷.

El objetivo de nuestro estudio es evaluar efectividad del tratamiento con plerixafor en pacientes sometidos a movilización para posterior autotrasplante de PH en nuestro hospital.

Material y métodos

Selección de pacientes y búsqueda de datos

Estudio retrospectivo y observacional que incluyó todos los pacientes adultos (edad superior a 18 años) que, desde

Conclusions: In our patients, plerixafor has proven effective in mobilizing hematopoietic progenitors for autologous back.

KEYWORDS

Plerixafor; stem cell mobilization; autologous stem cell transplantation

Farm Hosp. 2013;37(4):317-321

octubre 2008 hasta septiembre 2012, recibieron plerixafor como parte de su esquema farmacológico de movilización de PH, en nuestro centro. Para ello se consultaron los registros de dispensación de medicamentos de la Consulta de Atención Farmacéutica y Dispensación de Medicamentos a pacientes ambulatorios. Posteriormente se revisaron las historias clínicas. Se excluyeron aquellos pacientes que utilizaron plerixafor en su esquema de movilización y de los que no se obtuvo historia clínica.

Variables empleadas

Las variables empleadas fueron, edad, sexo, enfermedad de base, líneas de tratamiento quimioterápico utilizadas antes de recurrir al autotrasplante de PH, dosis y días de G-CSF administrados, esquema de quimioterapia empleado para la movilización, células CD34+/kg/paciente obtenidas en el producto extraído tras la aféresis, dosis y días de plerixafor recibidos.

Se compararon los resultados células CD34+/kg/paciente obtenidos tras las aféresis, con los obtenidos en esos mismos pacientes para anteriores esquemas de movilización en los que no se utilizó plerixafor, en caso de tenerlos. Se estableció como objetivo óptimo alcanzar $\geq 2 \times 10^6$ células CD34+/kg en el producto obtenido tras la aféresis, que posteriormente se infundiría para el autotrasplante PH. Por lo que la variable de efectividad empleada fue el porcentaje de pacientes que alcanzó el objetivo óptimo planteado.

Análisis estadístico

Se realizó una estadística descriptiva para calcular los promedios de dosis de G-CSF, dosis de plerixafor, de células CD34+/kg obtenidos en producto de la aféresis, presentando los resultados con desviación estándar. Para valorar la significación estadística entre los promedios de células CD34+/kg obtenidos tras la movilización sin y con la utilización del fármaco de estudio se realizó una prueba t. Los datos se analizaron mediante IBM spss v19.

Resultados

Características de los pacientes

Un total de 24 pacientes, 17 hombres y 7 mujeres, de 50,7 años ($\pm 10,9$), fueron incluidos en el estudio en el

Tabla 1. Características de los pacientes

Nº pacientes	24 pacientes 17 hombres y 7 mujeres
Edad	50,7 años ($\pm$ 10,9)
Nº líneas tratamiento previos	1,2 ($\pm$ 0,9)
Nº movilizaciones previas	0,9 ($\pm$ 0,9)
Enfermedad de base	15 LNH 6 MM 2 EH 1 CCD

LNH: Linfoma no Hodgkin; MM: Mieloma múltiple, EH: Enfermedad Hodgkin; CCD: Coriocarcinoma diseminado.

periodo referenciado. El número de líneas de tratamiento quimioterápico previas a recibir el primer esquema de movilización fue de 1,2 ($\pm$ 0,9). El número de movilizaciones llevadas a cabo antes de emplear plerixafor fue de 0,9 ($\pm$ 0,7). Es decir, 6 pacientes no recibieron ningún esquema de movilización previo. La enfermedad de base de los pacientes se distribuía de la siguiente manera: 15 linfoma no Hodgkin (LNH), 6 pacientes con mieloma múltiple (MM), 2 enfermedad de Hodgkin (EH), y 1 coriocarcinoma diseminado (tabla 1).

Regímenes de movilización

Las dosis de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) administradas fueron de 10 mcg/kg/día, repartidas en dos tomas, para todos los esquemas de movilización empleados. La dosis de plerixafor utilizada fue de 0,24 mg/kg/día, administrados de 6 a 11 horas antes de iniciar la aféresis y tras recibir tratamiento con G-CSF, asociado o no a quimioterapia. Los esquemas quimioterapia empleados en la movilización se muestran en la tabla 2.

Aféresis

La recogida de células progenitoras hematopoyéticas CD34+ mediante aféresis se realizó si el paciente alcanzó un conteo celular en sangre periférica superior a 10 células CD34+/ μ l. En cada proceso de aféresis se procesaron por paciente, aproximadamente, 20 litros de sangre total utilizando un separador celular Cobe Spectra. La aféresis y la administración de G-CSF y plerixafor se repitieron diariamente hasta alcanzar suficientes células para autotrasplante de progenitores ($\geq 2 \times 10^6$ células/kg), o hasta que el médico responsable decidía que el conteo de células CD34 en sangre periférica preaféresis no era suficiente para continuar los procesos.

Movilizaciones sin plerixafor

El 27,8% de los pacientes (n = 5) utilizaron sólo G-CSF, 72,2% (n = 13) emplearon la asociación de G-CSF más

Tabla 2. Esquemas de quimioterapia empleados en la movilización de PH

- Ciclofosfamida 2 g/m² (1 día) + mesna 0,5 g/m² (día 1, a las 3, 6, 9 y 12 horas tras la administración de ciclofosfamida).
- IVE: Ifosfamida 3g/m²/día (3 días) + mesna 0,7 g/m² (día 1 al 3, a las 3, 6, 9 y 12 horas tras la administración de ciclofosfamida).
 - Etopósido 200 mg/m²/día (3 días).
 - Epirubicina 50 mg/m²/día (1 día).
- VIP: Ifosfamida 1,2 g/m²/día (5 días) + mesna 0,7 g/m² (día 1 al 3, a las 3, 6, 9 y 12 horas tras la administración de ciclofosfamida).
 - Etopósido 75 mg/m²/día (5 días).
 - Cisplatino 20 mg/m²/día (5 días).
- VP16: Etopósido 500 mg/m² (1 día).
- Gemcitabina 1.000 mg/m² (1 día).

quimioterapia. Los esquemas de quimioterapia empleados fueron VP16 (n = 2), ciclofosfamida (n = 6), gemcitabina (n = 3), VIP (n = 1) y sin datos (n = 1), en el caso de 1 paciente proveniente de otro centro y del que no se disponía de esta información. La dosis de G-CSF/día fue de 931,1 mcg ($\pm$ 179,5), durante 9,5 días ($\pm$ 4,7). Los resultados de eficacia en las movilizaciones en las que no se empleó plerixafor fue 0,2 células CD34+/kg ($\pm$ 0,5). Ningún paciente obtuvo producto suficiente ($\geq 2 \times 10^6$ células/kg) para el posterior autotrasplante. Se consideró que el 100% de las movilizaciones fracasaron. A pesar de ello, en un grupo reducido de pacientes (n = 6), se pudo obtener un número limitado de células (0,89 CD34+/kg $\pm$ 0,29) que fueron criopreservadas y almacenadas.

Movilizaciones con plerixafor

En el caso de las movilizaciones en la que se empleó plerixafor (n = 24), en 13 de los pacientes (54,2%) se utilizó asociado a G-CSF, en 11 pacientes (45,8%) se asoció a G-CSF más quimioterapia. Los esquemas de quimioterapia empleados fueron VP16 (n = 5), VIP (n = 4), IVE (n = 1) y sin datos (n = 1), en el caso de un paciente proveniente de otro centro y del que no se disponía de esta información. La dosis de G-CSF/día fue de 885,1 mcg ($\pm$ 240,1), durante 8,9 días ($\pm$ 5,1). La dosis de plerixafor promedio administrada fue 19,8 mg ($\pm$ 4,4), durante 1,5 días ($\pm$ 0,6). El valor medio de células CD34+ recogidas fue de $2,3 \times 10^6$ células CD34+/kg ($\pm$ 1,7) (p = 0,014, en relación a las movilizaciones sin plerixafor).

El 62,5% de los pacientes (n = 15) obtuvo producto suficiente ($\geq 2 \times 10^6$ CD34/kg) para someterse a autotrasplante de PH, tras utilizar plerixafor. De los 9 pacientes restantes de los que no se obtuvo producto suficiente tras administrar plerixafor, 6 (25%) poseían producto congelado de anteriores movilizaciones sin plerixafor. Por

ello, sólo el 12,5% ($n = 3$), no pudieron someterse a autotrasplante.

Discusión

En nuestro estudio observamos que una proporción importante de pacientes en tratamiento con plerixafor (62,5%), alcanzó el objetivo definido, es decir conseguir más de 2×10^6 células CD34+/kg tras la aféresis, para su posterior autotrasplante. Este resultado fue además significativamente superior a las movilizaciones realizadas en esos mismos pacientes cuando no utilizaron plerixafor, ya que en este caso ninguno de los pacientes alcanzó el objetivo definido.

Si consideramos además que en un grupo de pacientes se utilizó parte del producto preservado proveniente de la movilización anterior sin plerixafor, podemos afirmar que el 87,5% de ellos se trasplantó. El hecho de utilizar las células CD34+ de movilizaciones previas constituye una limitación a nuestro estudio, pero es compatible con una práctica clínica coherente y habitual, para evitar al donante riesgos y número de aféresis innecesarios.

En las movilizaciones llevadas a cabo con plerixafor, el promedio de días de utilización de G-CSF prácticamente duplica a las recomendadas en la ficha técnica del fármaco objeto de estudio. El motivo de esta diferencia en la utilización de factor estimulante de colonias es que debido al alto coste económico del plerixafor, se intenta alcanzar el éxito en la movilización estimulándola al máximo con G-CSF y reservando plerixafor para cuando no se alcanza el objetivo buscado sólo con el factor.

Un estudio de diseño similar fue llevado a cabo por Perkins JB y cols., en el que se estudió la efectividad de plerixafor en pacientes poco movilizados. Así, se seleccionaron pacientes que fracasaron a una primera movilización, que no incluyó el fármaco de estudio, y se sometieron a un segundo proceso de movilización en la que sí se empleó el medicamento. En los 96 pacientes incluidos, se compararon distintos regímenes de movilización: asociación de G-CSF + plerixafor, G-CSF $\pm$ sargramostim y G-CSF + quimioterapia. Se midió el porcentaje de pacientes que alcanzó un mínimo de 2×10^6 células CD34+/kg, para cada uno de estos regímenes, sólo considerando la segunda movilización con plerixafor y considerando ambas movilizaciones. El objetivo de células CD34+/kg fue alcanzado en el 37% del grupo G-CSF + plerixafor, ninguno de los pacientes en el grupo G-CSF $\pm$ sargramostim y el 2% del grupo G-CSF + quimioterapia, cuando se consideró sólo la segunda movilización. Teniendo en cuenta los resultados de ambas movilizaciones, el 53% en el grupo G-CSF más plerixafor, el 20% de los pacientes en el grupo G-CSF $\pm$ sargramostim y el 28% en el grupo G-CSF + quimioterapia alcanzó el objetivo de células CD34+/kg⁸.

Hubel K y cols. obtuvieron resultados similares a los nuestros en 60 pacientes que fracasaron a movilización

con G-CSF $\pm$ quimioterapia y que se sometieron a un segundo proceso de movilización que incluyó plerixafor. Los autores confirmaron que el 75% de los pacientes movilizados con plerixafor + G-CSF $\pm$ quimioterapia alcanzaron $\geq 2 \times 10^6$ células CD34+/kg, con un promedio de $3,35 \times 10^6$ células CD34+/kg (0-29,53) obtenido en el producto de la aféresis⁹.

Un programa europeo de Uso Compasivo incluyó 56 pacientes que fracasaron a 73 procedimientos de movilización que no incluían plerixafor. Tras la inclusión de estos pacientes en un procedimiento de movilización en el que se utilizó plerixafor asociado a G-CSF, el 75% de ellos alcanzó un mínimo de 2×10^6 células CD34+/kg en un promedio de 2 aféresis¹⁰.

Otros autores como Jantunen E y cols, obtuvieron conclusiones similares a las nuestras tras reclutar 16 pacientes, que fracasaron a una movilización previa al no alcanzar niveles adecuados de CD34 en sangre periférica. Éstos fueron movilizados con plerixafor + G-CSF o plerixafor + PegG-CSF. De ellos el 88% alcanzó una media de $2,9 \times 10^6$ células CD34+/kg (1,6-6,1), en un promedio de 1 aféresis (1-3)¹¹.

En un estudio multicéntrico, prospectivo que incluyó 20 pacientes Tekgündüz E y cols. evaluaron la efectividad de plerixafor. Incluyó pacientes que fueron movilizados con G-CSF + plerixafor, y que habían fracasado, al menos, a una movilización previa realizada con G-CSF o G-CSF + quimioterapia. El 70% ($n = 14$) de los pacientes alcanzaron $\geq 2 \times 10^6$ células CD34+/kg. En 2 de los 20 pacientes no se recolectó el número mínimo necesario de células CD34+/kg tras la movilización con plerixafor, pero se disponía de células de anteriores movilizaciones llevadas a cabo sin el fármaco. En 1 paciente se alcanzó $1,84 \times 10^6$ células CD34+/kg tras la movilización con plerixafor, pero tras someterlo al trasplante de PH, los resultados del mismo fueron satisfactorios¹².

En un estudio multicéntrico que incluyó 580 pacientes, Hübel y cols. establecieron diferencias significativas de movilización con plerixafor + G-CSF $\pm$ quimioterapia en pacientes con mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin y linfoma Hodgkin. Así, los pacientes diagnosticados de mieloma múltiple y linfoma Hodgkin, fueron los grupos donde más proporción de enfermos alcanzó $\geq 2 \times 10^6$ células CD34+/kg, (81,6% y 81,5%, respectivamente), en comparación con los pacientes con linfoma no Hodgkin (64,8%)¹³. En nuestro estudio, al disponer de un número reducido de casos, no pudimos establecer conclusiones relacionadas con esta variable y los resultados de efectividad. No obstante, en base a los resultados de Hübel y cols, y a pesar de contar con una proporción elevada de pacientes con linfoma no Hodgkin, nuestros resultados de efectividad global, no son inferiores a los encontrados por estos autores.

Basak Gw y cols., establecieron en su estudio con 197 pacientes, en el que se evaluó la efectividad de plerixafor + G-CSF o plerixafor + quimioterapia, que el linfoma no

Hodgkin suponía un factor pronóstico negativo para alcanzar el objetivo del tratamiento con plerixafor ($\geq 2 \times 10^6$ células CD34+/kg). Otros factores pronóstico negativos fueron recibir ≥ 4 regímenes de quimioterapia previos a la movilización o edad ≥ 65 años. Estos autores concluyeron que además no tenía repercusión sobre la efectividad en la movilización el hecho de haber recibido tratamientos previos con lenalidomida, bortezomib, melfalan o radioterapia¹⁴. En nuestro trabajo, del subgrupo de nueve pacientes que no obtuvo bastantes células CD34+ para autotrasplante, siete padecían LNH como enfermedad de base, un paciente tenía más de 65 años y sólo uno de ellos recibió más de tres líneas de tratamiento quimioterápico antes de la primera movilización.

Por tanto, en los enfermos evaluados en nuestro centro, y a pesar de las limitaciones mostradas debidas al propio diseño retrospectivo y observacional del estudio, se pone de manifiesto la efectividad del fármaco para la movilización de PH a sangre periférica y así conseguir una celularidad apta para autoTPH. La selección de pacientes candidatos a recibir plerixafor debe llevarse a cabo de manera exhaustiva debido al elevado coste del mismo, siendo importante, en este sentido, la protocolización para optimizar su uso. En esta misma línea serían necesarios estudios farmacoeconómicos que valoren el beneficio del empleo de este medicamento, desde la perspectiva de la realización un tratamiento consolidativo tan efectivo como el autoTPH.

Bibliografía

1. Stiff PJ, Micallef I, Nademanee AP, Stadtmauer EA, Maziarz RT, Bolwell BJ, Bridger G, Marulka S, Hsu FJ, DiPersio JF. Transplanted CD34+ cell dose is associated with long term platelet count recovery following autologous peripheral blood stem cell transplant in patients with non-Hodgkin lymphoma or multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;17(8):1146-53.
2. Pusic I, DiPersio JF. The use of growth factors in hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Pharm Des* 2008;14(20):1950-61.
3. DiPersio JF. Can every patient be mobilized? *Best Pract Res Clin Haematol* 2010;23(4):519-23.
4. To LB, Levesque JP, Herbert KE. How I treat patients who mobilize hematopoietic stem cells poorly. *Blod* 2011;118(17):4530-40.
5. Keating Gillian M. Plerixafor. A review of its use in stem-cell mobilization in patients with lymphoma or multiple myeloma. *Drugs* 2011;71(12):1623-47.
6. Choi H, Yong C, Yoo BK. Plerixafor for stem cell mobilization in patients with non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma. *Ann Pharmacother* 2010;44(1):117-26.
7. Ficha técnica Mozobil®. Madrid (Citado enero 2013). Disponible en <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas>.
8. Perkins JB, Shapiro JF, Bookout RN, Yee GC, Anasetti C, Janssen WE, Fernandez HF. Retrospective comparison of filgrastim plus plerixafor to other regimens for remobilization after primary mobilization failure: Clinical and economic outcomes. *Am J Hematol* 2012;87(7):673-7.
9. Hübel K, Fresn MM, Salwender H, Basara N, Beier R et al. Plerixafor with and without chemotherapy in poor mobilizers: results from the German compassionate use program. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(8):1045-52.
10. Mohty M, Duarte RF, Croockewit S, Hübel K, Kvalheim G, Russell N. The role of plerixafor in optimizing peripheral blood stem cell mobilization for autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 2011;25:1-6.
11. Jantunen E, Kuitinen T, Mahlamäki E, Pyörälä M, Mäntymä P. Efficacy of pre-emptively used plerixafor in patients mobilizing poorly after chemomobilization: a single centre experience. *Eur J Haematol* 2011;86(4):299-304.
12. Tekgündüz E, Altuntas F, Sivgin S, et al. Plerixafor use in patients with previous mobilization failure: A multicenter experience. *Transfus Apher Sci* 2012;47(1):77-80.
13. Hübel K, Fresn MM, Apperley JF, Basak GW, Douglas KW, Gabriel IH, Galdes C, Jaksic O, et al. European data on stem cell mobilization with plerixafor in non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma patients. A subgroup analysis of the European Consortium of stem cell mobilization. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(8):1046-50.
14. Basak GW, et al. Identification of prognosis factors of plerixafor-based hematopoietic stem cell mobilization. *Am J Hematol* 2011;86(7):550-3.

REVISIÓN

Revisión de la evidencia de talidomida y lenalidomida en diferentes enfermedades hematológicas: leucemia linfocítica crónica, amiloidosis primaria, mielofibrosis y síndrome mielodisplásico

I. Jiménez Lozano y J. C. Juárez Jiménez

Servicio de Farmacia. Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona.

Resumen

Lenalidomida es un fármaco inmunomodulador aprobado por la EMA y la AEMPS, en combinación con dexametasona, para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple refractario o en recaída que han recibido como mínimo un tratamiento previo. Recientemente también se ha aprobado para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio-1 asociados a una anomalía citogenética de delección 5q aislada, cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas. Además, ha mostrado ser activo en otras enfermedades hematológicas y no hematológicas. La evidencia creciente de su utilización supone un reto a la hora de posicionar el fármaco de forma coste-eficaz en el tratamiento de estas patologías. En el presente artículo se revisa la evidencia disponible del uso de lenalidomida en segunda línea en pacientes con leucemia linfocítica crónica, amiloidosis primaria y mielofibrosis primaria, y en primera línea en pacientes con un síndrome mielodisplásico, así como la evidencia de otros inmunomoduladores. Diferentes guías de práctica clínica y portales de evidencia científica consideran lenalidomida una alternativa válida en primera línea para el tratamiento de pacientes con síndromes mielodisplásicos, especialmente aquellos con la delección del 5q-, y en segunda línea en leucemia linfocítica crónica. En cambio, la evidencia disponible de lenalidomida para el tratamiento de pacientes con amiloidosis primaria y mielofibrosis primaria es limitada, por lo que no se considera de primera elección. En cualquier caso, la elección del tratamiento debe tener en cuenta el perfil de seguridad en cada paciente, las líneas previas que haya recibido así como los protocolos internos de cada centro.

PALABRAS CLAVE

Lenalidomida; Talidomida; Fármacos inmunomoduladores; Leucemia linfocítica crónica; Amiloidosis primaria; Mielofibrosis primaria; Síndrome mielodisplásico

Review of evidence of thalidomide and lenalidomide in different hematological diseases: chronic lymphocytic leukemia, primary amyloidosis, myelofibrosis and syndrome myelodysplastic

Abstract

Lenalidomide is an immunomodulatory drug approved by the AEMPS and the EMA, in combination with dexamethasone, for the treatment of multiple myeloma in adult patients who have received at least one prior therapy. Moreover, it has recently been approved for the treatment of patients with transfusion-dependent anaemia due to low- or intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes associated with an isolated deletion 5q cytogenetic abnormality when other therapeutic options are insufficient or inadequate. It has also shown to be active in other hematologic and no hematologic diseases. Growing evidence of its use entails a challenge when situating the drug in a cost-effective way to treat these diseases. On this article we review the available evidence on the use of lenalidomide in the second line treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia, primary amyloidosis and primary myelofibrosis, and in the first line treatment of patients with myelodysplastic syndrome, and also the evidence of other immunomodulators. Different clinical practice guidelines and scientific evidence portals consider lenalidomide a valid alternative in the first-line treatment of patients with myelodysplastic syndromes, specially those with the deletion of 5q, and in second line for patients with chronic lymphocytic leukemia. However, the available evidence of lenalidomide in the treatment of patients with primary amyloidosis and primary myelofibrosis is limited, and thus is not considered as the first choice treatment. In any case, the treatment of choice should consider the safety profile in each patient, the previous treatments that has received and the own therapeutic protocols of each center.

KEYWORDS

Lenalidomide; Thalidomide; Immunomodulatory drugs; Chronic lymphocytic leukemia; Primary amyloidosis; Primary myelofibrosis; myelodysplastic syndrome

Farm Hosp. 2013;37(4):322-334

Farm Hosp. 2013;37(4):322-334

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: injimenez.vng@gmail.com (Inés Jiménez Lozano)

Introducción

La introducción de talidomida en el tratamiento del mieloma múltiple (MM) refractario o en recaída supuso un avance en cuanto a la mejora de los resultados de supervivencia y progresión de la enfermedad. Posteriormente, se han desarrollado nuevos análogos de talidomida como son lenalidomida y pomalidomida, que conforman el grupo de fármacos inmunomoduladores, con el fin de obtener moléculas más efectivas y con un perfil de toxicidad más favorable que talidomida.

La eficacia observada con talidomida en diversas patologías hematológicas ha conducido al estudio de la eficacia y seguridad de lenalidomida en las mismas. Muchos de los estudios disponibles, sin embargo, se basan en estudios fase I o fase II, no comparativos, que incluyen pocos pacientes y que ofrecen por tanto un nivel de evidencia limitado, debido en parte, a la escasa prevalencia de algunas de estas hemopatías y al hecho de que lenalidomida se utilice en condiciones de refractariedad o cuando no existe una alternativa bien definida.

Lenalidomida es un análogo de talidomida que fue aprobado por la EMA y la AEMPS en 2007, en combinación con dexametasona, para el tratamiento de pacientes con MM refractario o en recaída que han recibido como mínimo un tratamiento previo¹. En enero de 2008, la EMA rechazó la solicitud de aprobación de lenalidomida para el tratamiento de la anemia en pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD), debido a que el diseño del estudio principal no permitía evaluar suficientemente la seguridad del fármaco en cuanto al riesgo de progresión a una leucemia mieloide aguda (LMA)². Sin embargo, la publicación de nueva evidencia ha permitido reevaluar la utilización de lenalidomida en estos pacientes, por lo que la EMA ya ha anunciado recientemente la autorización del uso de lenalidomida en pacientes con SMD de riesgo bajo o intermedio-1 según la escala IPSS (del inglés, *International Prognostic Scoring System*), que presenten como anormalidad citogenética la delección del 5q, con o sin otras anormalidades citogenéticas adicionales³. En cambio, esta indicación ya fue autorizada por la FDA en 2005. La FDA también aprobó en 2006 la indicación para el MM refractario o en recaída, en combinación con dexametasona⁴.

Aunque se desconoce exactamente su mecanismo de acción exacto, lenalidomida presenta propiedades anti-neoplásicas, antiangiogénicas, proeritropoiéticas e inmunomoduladoras. Concretamente inhibe la proliferación de determinadas células hematopoyéticas tumorales, incluidas las células plasmáticas tumorales en MM y las que presentan delecciones en el cromosoma 5. También potencia la inmunidad celular de linfocitos T y linfocitos natural killer (NK), aumenta el número de células T/NK e inhibe la angiogénesis mediante el bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales y de la formación de microvasos. Además, posee un efecto

proeritropoyético mediante el aumento de la producción de hemoglobina fetal por células madre hematopoyéticas CD34+ y también inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias como son el TNF- α y la IL-6, por los monocitos¹.

Su acción pleiotrópica ha permitido su utilización en patologías tanto hematológicas como no hematológicas, principalmente como alternativa cuando la terapia estándar ha fracasado o está contraindicada. Por otro lado, ofrece una opción terapéutica en aquellas patologías para las cuales ha mostrado cierta actividad y el tratamiento convencional es fundamentalmente paliativo.

Hay evidencia del uso de lenalidomida en diferentes patologías hematológicas entre las cuales se encuentran la leucemia linfocítica crónica (LLC), la amiloidosis primaria (AP), la mielofibrosis primaria (MP) y los SMD. Debido a la complejidad que supone el posicionar lenalidomida en el tratamiento de estas patologías hematológicas, se hace necesario revisar la evidencia de forma crítica para obtener el posicionamiento más coste-eficaz de este fármaco.

La LLC es la neoplasia hematológica más común en el mundo occidental y se caracteriza por una proliferación clonal maligna de linfocitos B morfológicamente maduros⁵. El abordaje inicial en cada paciente depende de la fase de la enfermedad y de factores como la edad y la presencia de comorbilidades. Los criterios de respuesta para la LLC fueron definidos en las guías clínicas del *National Cancer Institute-Working Group* (NCI-WG) en 1988 y 1996⁶, y posteriormente, el *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* ha actualizado estos criterios debido a la necesidad de adaptarse a la nueva evidencia derivada de las nuevas técnicas diagnósticas y moleculares en las que se han hallado marcadores citogenéticos relevantes⁷.

La AP o amiloidosis con inmunoglobulinas de cadena ligera es un trastorno clonal no proliferativo en el que se acumulan depósitos fibrilares de sustancia amiloide derivada de las cadenas ligeras en tejidos extracelulares, dañando los órganos afectados. Es el tipo más prevalente de amiloidosis sistémica y el pronóstico depende del órgano afectado⁸. Los criterios de respuesta utilizados en los diferentes estudios sobre la AP han mantenido cierta homogeneidad. En el año 2005, Getz et al. definieron en el *10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis* los criterios de afectación orgánica, respuesta hematológica (RH) y respuesta orgánica (RO) de forma uniforme, convirtiéndose en una referencia para estudios posteriores⁹. Se prevé que con la aparición de nuevos biomarcadores de función cardíaca y progresión al tratamiento, estos criterios serán modificados.

La MP es un síndrome mieloproliferativo crónico que se caracteriza por la presencia de fibrosis de la médula ósea asociada a citopenias (especialmente anemia), esplenomegalia que puede llegar a ser el principal condicionante de morbilidad para el paciente, hepatomegalia y síndrome constitucional¹⁰. A nivel citogenético, se ha

observado la presencia de la mutación en el gen JAK2 V617F en el 50% de los pacientes, que implica una hiperestimulación de la proliferación de fibroblastos mediada por citoquinas. La presencia de esta mutación y su carga alélica se han relacionado con un riesgo incrementado de transformación a LMA¹¹. Aunque existe una gran diversidad en los criterios de respuesta utilizados en los diferentes estudios, los estudios más recientes tienen en cuenta los criterios del *International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT)*¹².

Los SMD comprenden una serie de alteraciones hematológicas caracterizadas por citopenias crónicas (anemia, neutropenia, trombocitopenia), asociadas a alteraciones citogenéticas y una maduración celular anómala. Por todo ello, los pacientes con SMD tienen un riesgo incrementado de presentar anemia sintomática, infecciones y sangrado, así como de progresar a una LMA, que es con frecuencia refractaria a tratamientos estándar, en comparación con las LMA primarias¹³. La gran heterogeneidad de subtipos de SMD plantea diferentes dilemas en cuanto a la clasificación y abordaje terapéutico de los SMD, además de la necesidad considerar otras características del paciente como la edad, comorbilidades o datos citogenéticos. El síndrome 5q- es un tipo específico de SMD con la delección aislada del 5q y sin un exceso de blastos en médula ósea (< 5%)¹⁴. Respecto a los criterios de respuesta, en el año 2000 el *International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia* propuso unos criterios estandarizados para la evaluación de la respuesta, que han sido modificados posteriormente hasta la versión vigente del año 2006. Se definen tanto los criterios de respuesta de variables que alteran la historia natural de la enfermedad como los criterios de mejoría hematológica¹⁵.

El objetivo del presente artículo ha sido el revisar de forma crítica la evidencia disponible de la utilización de lenalidomida en segunda línea en pacientes con LLC, AP y MP, y en primera línea en pacientes con SMD, y comparar los resultados obtenidos con otros fármacos inmunomoduladores utilizados para cada indicación.

Material y métodos

Para la búsqueda de la evidencia, se realizó una búsqueda inicial en *PubMed*, *Medline*, *Embase* y *Cochrane database*. Se buscaron artículos en inglés y/o castellano, seleccionando básicamente las patologías no incluidas en la ficha técnica del fármaco, pero que tienen un interés potencial por las pocas alternativas farmacológicas que hay en la actualidad y en las que lenalidomida podría ocupar un papel importante en su tratamiento. Así, con estos criterios se excluyeron artículos sobre MM refractario o en recaída por ser una indicación autorizada en la ficha técnica y también los estudios realizados en primera línea, las patologías no hematológicas y otras en las que lenalidomida no ha mostrado una eficacia sustancial hasta el momento. Finalmente, a partir de estas premi-

sas, se centró básicamente la búsqueda de la evidencia en las siguientes patologías: LLC, AP, MP y SMD.

Las palabras clave que se utilizaron para realizar la búsqueda fueron los términos incluidos en el *Medical Subject Headings* (MeSH), clasificadas por patologías clave:

- Amiloidosis primaria: *light chain amyloidosis, amyloidosis, treatment, lenalidomide, thalidomide*.
- Mielofibrosis primaria: *myelofibrosis, treatment, lenalidomide, thalidomide*.
- Leucemia linfocítica crónica: *chronic lymphocytic leukemia, relapsed and refractory, treatment, lenalidomide, thalidomide*.
- Síndrome mielodisplásico: *myelodysplastic and syndrome, treatment, lenalidomide, thalidomide*.

Los artículos seleccionados no solo eran estudios clínicos, sino también se incluyeron revisiones literarias y sistemáticas, para tratar de incluir la mayor evidencia de las patologías seleccionadas. Así mismo, se realizó una búsqueda en el portal de evidencia Micromedex y en portales de sociedades internacionales que indexan guías de práctica clínica, concretamente, el *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, y la *European Society for Medical Oncology (ESMO)*.

Resultados

Leucemia linfocítica crónica

Tratamiento de la enfermedad refractaria o en recaída

A pesar de los buenos resultados obtenidos con los nuevos fármacos utilizados en primera línea, la LLC continúa siendo incurable, por lo que las recaídas son inevitables. Las opciones terapéuticas en líneas sucesivas son limitadas, especialmente para los pacientes refractarios a fludarabina. Se pueden utilizar esquemas similares a los de primera línea, y en la elección se tendrá en cuenta el tiempo de respuesta obtenido previamente.

Inmunomoduladores

Los avances en la fisiopatología han permitido observar un microambiente de citoquinas que prolonga la supervivencia de las células malignas en la LLC y que favorece la resistencia a los tratamientos. Por ello, se han propuesto los fármacos inmunomoduladores como fármacos potencialmente activos en la LLC, destacando talidomida y lenalidomida.

Talidomida

En enfermedad refractaria o en recaída, existe cierta controversia respecto a la utilización de talidomida. En un

Tabla 1. Estudios de talidomida y lenalidomida en leucemia linfocítica crónica

Estudio	Tratamiento	Pacientes	Respuesta				Principales efectos adversos grado 3-4
			ORR % (n)	RC % (n)	THR meses mediana (rango)	TMP semanas mediana (rango)	
Kay ¹⁶ 2009	Talidomida 200- > 1.000 mg/d	28	11 (3)	4 (1)	1 (1-14)	7,3	Neutropenia 32% Trombocitopenia 25% Anemia 11% Fatiga 25%
Furman ¹⁷ 2005	Talidomida 200 mg/d Talidomida 50-450 mg/d + fludarabina 25 mg/m ² /d 5 días/28 d	16	31 (5)	6 (1)	–	–	Neuropatía 13% Infección 19%
Chanan-Khan ¹⁹ 2006	Lenalidomida 25 mg/d 21 días/28 d	45	47 (21)	9 (4)	–	–	Neutropenia 70% Trombocitopenia 45% Anemia 18% Neutropenia febril 15% Fatiga 10% Infecciones 5% Tromboembolismo pulmonar 5% Síndrome de lisis tumoral 5%
	datos actualizados ²⁰ (2007)		57,5	4	5,9 (1,6-18,3)	19,4 (1,2-+38)	
Ferrajoli ²² 2008	Lenalidomida 10-25 mg/d	44	32 (14)	7 (3)	6 (6-9)	–	Neutropenia 45% Trombocitopenia 15% Infección 4,2% Anemia 3%

ORR (del inglés, Overall Response Rate): Tasa de respuestas global; RC: Respuesta completa; THR: Tiempo hasta respuesta; TMP: Tiempo medio hasta progresión.

estudio fase II¹⁶, se evaluó talidomida en 28 pacientes que habían recibido una mediana de 2 (1-7) tratamientos previos. Un 50% de los pacientes consiguió una estabilización de la enfermedad durante una mediana de 8 meses (rango 7-16). Previamente, Furman et al habían evaluado la eficacia de talidomida sola o en combinación con fludarabina en una serie de 16 pacientes, seis de los cuales eran refractarios a fludarabina. Los resultados de eficacia y toxicidad de ambos estudios se muestran en la tabla 1. Cabe destacar que casi un 50% de los pacientes presentaron una reacción tumoral en llamarada (del inglés, *tumor flare reaction*), específica de pacientes con LLC¹⁷. Esta reacción, caracterizada por fiebre, aumento de tamaño de los nódulos linfáticos, esplenomegalia, incremento del recuento leucocitario y descenso de la hemoglobina y plaquetas, se presenta principalmente en el primer ciclo de tratamiento y puede aparentar un empeoramiento clínico. Aunque no se ha descrito ninguna muerte atribuible a esta reacción, puede llegar a ser grave si se presenta juntamente con un síndrome de lisis tumoral. Por lo general se resuelve espontáneamente o tras retirar temporalmente el tratamiento. Por tanto, a pesar de que talidomida presenta cierta actividad en la LLC, parece que su cociente beneficio-riesgo es desfavorable¹⁶.

Por otro lado, la adición de ciclofosfamida a la combinación de talidomida y fludarabina tampoco ha mostrado mejores resultados en pacientes con LLC tras varias líneas de tratamiento¹⁸.

Lenalidomida

La eficacia de lenalidomida en monoterapia en pacientes con LLC se ha evaluado en dos ensayos clínicos independientes. En el primero, Chanan-Khan et al.¹⁹ evaluaron lenalidomida en 45 pacientes que habían recibido 3 (1-10) tratamientos previos, el 51% de los cuales eran refractarios a fludarabina. A la progresión se añadió rituximab. En la tabla I se muestran las respuestas obtenidas y los principales efectos adversos, así como los datos actualizados que se publicaron posteriormente de este estudio²⁰. Otro aspecto interesante que concluyen los autores es la existencia de una correlación entre la respuesta clínica y la reacción tumoral en llamarada, como fenómeno inmunológico implicado en ésta, ya que el 23% de los pacientes (7/30) que presentan dicha reacción alcanzaron una respuesta completa (RC), en comparación con el 7% (1/15) de los que no la presentaron²¹. En el segundo estudio, Ferrajoli et al.²² evaluaron lenalidomida en 44 pacientes

altamente pretratados [habían recibido 5 (1-15) tratamientos previos] y un 27% eran refractarios a fludarabina. Los resultados se muestran también en la tabla 1. La mediana de duración de las respuestas fue de 11 meses. Un 43% de los pacientes progresaron y un 25% obtuvo una estabilización de la enfermedad. Al igual que con talidomida, un porcentaje considerable de pacientes (10-58%) tratados con lenalidomida presentan una reacción tumoral en llamarada de diferente gravedad, aunque se ha observado una menor incidencia en los pacientes que recibieron premedicación con corticoides.

Por otro lado, en pacientes de alto riesgo citogenético, para los cuales las opciones terapéuticas son escasas y tienen un mal pronóstico, lenalidomida ha mostrado ser activa, obteniéndose una tasa global de respuestas (del inglés, *Overall Response Rate*, ORR) entre el 24-39%, con una tasa de RC del 19%, además de una respuesta duradera^{23,24}.

Actualmente existen diferentes estudios en curso que comparan lenalidomida en monoterapia o en combinación con otros fármacos para el tratamiento de la LLC refractaria o en recaída, por lo que se espera poder conocer mejor el potencial beneficio de este fármaco en esta patología. Un ejemplo es la asociación de lenalidomida y rituximab, que ha mostrado ser activa en pacientes con LLC refractaria o en recaída. La ORR obtenida (66%) en un estudio fase II es comparable a otras combinaciones de quimioterapia actualmente utilizadas²⁵.

Guías clínicas y portales de evidencia

Cabe destacar que por el momento los fármacos inmunomoduladores no están incluidos en las principales guías clínicas publicadas por las principales sociedades de hematología y oncología como son el NCCN y la ESMO.

Teniendo en cuenta estos estudios, algunos autores consideran que lenalidomida presenta una actividad favorable en el tratamiento de la LLC, con un nivel de evidencia categoría B y un grado de recomendación IIb²⁶. Sin embargo, no se puede determinar la dosis adecuada a emplear debido a los diferentes esquemas utilizados en ambos estudios. Además, los efectos adversos graves como la neutropenia febril, el síndrome de lisis tumoral, la reacción tumoral en llamarada o los eventos tromboembólicos limitan por el momento el uso de lenalidomida en la LLC fuera del entorno de un ensayo clínico.

Amiloidosis primaria

Tratamiento

El abordaje terapéutico en primera línea incluye desde el tratamiento de soporte hasta la administración de terapias más agresivas como agentes inmunomoduladores y quimioterapia a altas dosis seguidas de un TPH.

Enfermedad refractaria

En segunda línea, los corticoides en monoterapia ofrecen un beneficio ocasional (supervivencia mediana de 11,2 meses) en pacientes con AP previamente tratados²⁷. Por otro lado, los agentes alquilantes se han mostrado activos en diferentes estudios. Así, melfalan en combinación con prednisona obtiene un beneficio relativo respecto a placebo, aunque no ha mostrado diferencias significativas en cuanto a supervivencia²⁸. En una serie de 46 pacientes se obtuvo RH en un 67%, RC en el 33% y RO en el 48% de los pacientes. El 11% experimentaron efectos adversos graves²⁹.

Inmunomoduladores

Talidomida

La eficacia y seguridad de talidomida se evaluó en un estudio fase I/II que incluyó 16 pacientes con AP y diferente afectación orgánica. Los principales efectos adversos limitantes de la dosis fueron fatiga, toxicidad del sistema nervioso central, edema periférico y pulmonar, así como un empeoramiento de la azotemia. El 50% de los pacientes experimentó toxicidad grado 3-4, y un 25% tuvo que suspender el tratamiento. No se observaron RC hematológicas, aunque en un 25% se redujo significativamente la proteinuria. Por tanto, se concluye que la actividad de talidomida es escasa y con una toxicidad considerable³⁰. Sin embargo, la asociación de talidomida con dexametasona ha mostrado obtener mejores resultados en 31 pacientes con enfermedad refractaria o en recaída (tabla 2)³¹.

Por otro lado, la combinación de talidomida, ciclofosfamida y dexametasona oral se ha evaluado en 75 pacientes con AP avanzada³², destacando que el 59% habían recibido tratamiento previo. En el 32% se redujo la dosis debido al riesgo característico del paciente. Los resultados se muestran en la tabla 2. La supervivencia global (SG) estimada a los 3 años fue del 100% y 82% en los pacientes con RH completa y parcial, respectivamente. El 52% de los pacientes experimentó al menos toxicidad grado 2 y se observó una mortalidad relacionada con el tratamiento del 4%. Esta combinación muestra mejores resultados respecto a cualquier régimen fuera del TPH para esta patología. Además, la adaptación al riesgo del paciente permite tratar a pacientes más frágiles.

Lenalidomida

Actualmente se dispone de dos estudios fase II en los que se ha evaluado lenalidomida en pacientes con AP. El estudio de Santhorawala et al.³³ comparó lenalidomida en monoterapia y en combinación con dexametasona. La mayoría de pacientes requirieron una disminución de dosis durante el estudio debido a la toxicidad del fár-

Tabla 2. Estudios de talidomida y lenalidomida en amiloidosis primaria

Estudio	Tratamiento	Pacientes	Respuesta				Principales efectos adversos grado 3-4
			RH % (n)	RC % (n)	RO % (n)	THR hematológica semanas mediana (rango)	
Paladini ³¹ 2005	Talidomida 100-400 mg/d + dexametasona 20 mg días 1-4, 21 días/28 d	31	48 (15)	19 (6)	26 (8)	15,4 (10,7-34,3)	Bradicardia sintomática 26% Sedación/fatiga 13%
Wechalekar ³² 2007	Ciclofosfamida 500 mg (días 1,8,15) + talidomida 200 mg/d + dexametasona 20 mg días 1-4 y 15-1	75	74 (48)	21 (14)	–	–	Edema 21% Sedación/fatiga 40% Constipación 8%
Sanchorawala ³³ 2007	Lenalidomida 25 mg 21 días/28d + dexametasona 10-20 mg/d (días 1-4, 9-12, 17-20)	34	9	5	–	–	Mielosupresión 35% Fatiga 35% Tromboembolismo venoso 9%
	Lenalidomida 25 mg 21 días/28 d		7	2			
	Total		67 (16)	29 (7)			
Dispenzieri ⁸ 2007	Lenalidomida 25 mg 21 días/28 d ± dexametasona 40 mg (días 1-4, 15-18)	24	41 (9)	–	23 (5)	18,8	Neutropenia 45% Trombocitopenia 27%
Palladini ³⁵ 2012	Lenalidomida 15 mg/d 21 días/28 d + dexametasona 20 mg (días 1, 8, 15, 22)	24	41 (9/22 evaluables)	0%	5%	–	Neutropenia 13% Trombocitopenia 17% Rash 8% Insuficiencia renal 8%

RH: Respuesta hematológica; RC: Respuesta completa; RO: Respuesta orgánica; THR: Tiempo hasta respuesta.

maco. Los datos actualizados de los pacientes tratados con lenalidomida y dexametasona, muestran tasas de RC para los 53 pacientes evaluables del 21 o 16%, según si el análisis se realiza por protocolo o por intención de tratar, respectivamente³⁴. Las RC se obtuvieron de mediana a los 6 ciclos. El 60% de los pacientes en RC consiguió una respuesta mantenida al finalizar el tratamiento, durante 24 (9-36) meses. El tiempo medio hasta progresión (TMP) fue de 49,8 meses.

En cambio, en el estudio de la Clínica Mayo⁸, los pacientes iniciaban el tratamiento con lenalidomida en monoterapia, a la cual se añadía dexametasona si tras el tercer ciclo el paciente no alcanzaba ningún tipo de RO o RH. Los resultados de ambos estudios se muestran en la tabla 2.

Por otro lado, un estudio observacional de Palladini et al.³⁵ evaluó la terapia de rescate con lenalidomida y dexametasona en pacientes con AP refractarios a melfalan y/o bortezomib, el 79% de los cuales también eran refractarios a talidomida. De los pacientes respondedores, el 38% (6/16) eran refractarios a talidomida. Un total de 15 pacientes (63%) fallecieron. Tras 23 meses (16-33) de seguimiento, la mediana de supervivencia fue de 14 meses. Los autores concluyen que a pesar de obtener respuestas moderadas y producir efectos adversos grado 3-4 en el

50% de los pacientes, lenalidomida es una alternativa como rescate en pacientes que han fracasado a otras líneas y a pesar de presentar factores pronóstico negativos.

También se ha estudiado la combinación de lenalidomida, ciclofosfamida y dexametasona en 35 pacientes, de los cuales el 31% habían recibido algún tratamiento previo. Se obtuvo una RH en el 60% de los pacientes y la SG mediana fue de 16,1 meses³⁶.

Actualmente están en curso diferentes ensayos clínicos que evalúan lenalidomida en AP en combinación con otros fármacos.

Dada la ausencia de estudios que comparen lenalidomida con otros fármacos activos en enfermedad refractaria como talidomida, parece razonable individualizar la decisión de tratamiento de cada paciente, teniendo en cuenta las líneas previas recibidas y el perfil de tolerabilidad y seguridad que se pueda asumir.

Mielofibrosis primaria

Terapia inicial

Hasta hace poco tiempo, el tratamiento de soporte era el único disponible. Principalmente se basa en la paliación de la anemia mediante transfusiones sanguí-

neas, administración de eritropoyetinas y andrógenos como el danazol. En la esplenomegalia sintomática se han utilizado terapias citorreductoras como hidroxiurea o melfalan, que han demostrado algún beneficio³⁷. El TPH alogénico es actualmente el único tratamiento curativo, aunque pocos pacientes se pueden beneficiar, debido a la disponibilidad limitada de donantes y los requerimientos específicos del paciente. Además, se asocia a una elevada morbi-mortalidad³⁸, aunque los esquemas de intensidad reducida han permitido mejorar los resultados.

Tratamiento de segunda línea

Inmunomoduladores

Los fármacos con acción antiangiogénica tienen un papel en la MP, dado que se ha observado un alto grado de neovascularización tumoral en esta patología y por otro lado son efectivos en la reducción de citopenias probablemente debido a la inhibición de la respuesta mediada por las citoquinas³⁹. Los fármacos inmunomoduladores son por el momento los únicos agentes paliativos que han demostrado mejorar la esplenomegalia y la anemia.

Talidomida

Los resultados observados con talidomida —sola o en combinación con prednisona— son muy variables. La revisión de 14 estudios que incluyeron unos 205 pacientes, ha mostrado una corrección de la anemia en el 0-62% de los casos, una reducción o eliminación de la necesidad de transfusiones del 39-75%, una reducción de la esplenomegalia en el 17-71% e incrementos en el recuento de plaquetas entre el 0-100%⁴⁰⁻⁵¹. Los datos de cada estudio se muestran en la tabla 3. Cabe destacar que los efectos adversos que aparecen con las dosis estándar condicionan el tratamiento y suponen su retirada en un 50% de los pacientes³⁹. La combinación de talidomida a dosis bajas con prednisona ha mostrado mejorar su tolerancia y los resultados^{39,52}.

Por otro lado, en otros estudios los autores concluyen que talidomida no muestra una eficacia sustancial⁴⁰.

Lenalidomida

De forma análoga a los estudios con talidomida, se ha evaluado lenalidomida sola o en combinación con prednisona. En la actualidad se dispone de cuatro ensayos fase II, que presentan diseños heterogéneos. Los resultados se muestran en la tabla 3.

Respecto a lenalidomida en monoterapia, los investigadores de la Clínica Mayo y del *M. D. Anderson Cancer Center* realizaron un análisis combinado de dos ensayos

independientes fase II. Se incluyeron 68 pacientes con MP con metaplasia mieloide y sintomáticos, el 90% de los cuales habían sido tratados previamente⁵³. Los autores destacan que en algunos pacientes se observó la remisión de la leucoeritroblastosis, una reducción de la fibrosis y la angiogénesis ósea y ocasionalmente se alcanzó una remisión citogenética con una reducción en la carga alélica del *JAK2 V617F*.

La combinación de lenalidomida con prednisona se ha evaluado en dos ensayos fase II. En el primero se obtuvo un tiempo hasta respuesta de 12 semanas y todos los pacientes con mutación *JAK2 V617F* redujeron la carga alélica en más del 50%. También se observó una regresión de la fibrosis ósea⁵⁴. En el segundo estudio se obtuvo una ORR del 23% según los criterios del IWG-MRT. No se observó mejoría en el grado de fibrosis de la médula ósea ni la angiogénesis. A los 2,3 años, el 48% (23) de los pacientes seguían vivos. Por otro lado, no queda claro si la adición de prednisona obtiene tasas de respuesta superiores a lenalidomida en monoterapia⁵⁵. De forma análoga a lo que sucede en los SMD, se ha observado una mejor respuesta en aquellos pacientes que presentan la delección en el 5q⁵⁶.

Se dispone de un estudio observacional que comparó talidomida y lenalidomida en pacientes con MP idiopática crónica. Obtuvieron respuesta el 43% (6/14) de pacientes tratados con talidomida y el 57% (4/7) tratados con lenalidomida (6 de los cuales se habían tratado previamente con talidomida). Los autores concluyen que lenalidomida es preferible en pacientes con MP dada la mayor tasa de respuesta y mejor perfil de toxicidad, que permite tratar durante más tiempo a los pacientes (19 frente a 15,5 meses con talidomida)⁵⁷. Posteriormente, otro estudio analizó los datos retrospectivos de tres ensayos fase II, en el que se observa una eficacia significativamente mayor en los regímenes basados en lenalidomida (asociada o no a prednisona) frente a talidomida (34-38% frente a 16%, respectivamente; $p = 0,06$)⁵⁸. Cabe destacar que las limitaciones metodológicas de ambos estudios hacen difícil establecer la utilización de lenalidomida con un elevado grado de recomendación, aunque estos resultados pueden aportar información útil para que sirvan de modelo para otros estudios de mayor calidad metodológica.

Finalmente, en un estudio retrospectivo español que incluyó 32 pacientes tratados con lenalidomida, altamente pretratados, se obtuvo una respuesta clínico-hematológica completa en 2 de los 29 pacientes evaluables, y 14 respuestas parciales. Los principales efectos adversos fueron neutropenia (56%), trombocitopenia (50%) y anemia (40%). Los autores concluyen que lenalidomida muestra actividad en estos pacientes, y que las toxicidades pueden manejarse generalmente con los ajustes de dosis⁵⁹.

Con los resultados de los diferentes estudios respecto a los agentes inmunomoduladores, no está clara la superioridad de lenalidomida sobre talidomida. Algunos auto-

Tabla 3. Estudios de talidomida y lenalidomida en mielofibrosis primaria

Estudio	Tratamiento	Pacientes	Respuesta				Principales efectos adversos grado 3-4
			Anemia % (n)	Trombo-citopenia % (n)	Espleno-megalia % (n)	Pacientes que alcanzan IT % (n)	
Mesa ³⁹ 2003	Talidomida 50 mg/d + prednisona 0,5 mg/kg/d	21	62 (13)	75 (6)	19 (4)	40 (4)	Constipación 38% Leucocitosis 38% Sedación 29% Neuropatía grado 2: 29%
Marchetti ⁴¹ 2004	Talidomida 50-400 mg/d	63	22 (11)	41 (20)	43 (20)	39 (7)	
Weinkove ⁴² 2008	Talidomida 50 mg/d + prednisona 0,5-1 mg/kg/d	15	71 (5)	–	31 (4)	29 (2)	
Berrebi ⁴³ 2008	Talidomida 50 mg/d + prednisona 5 mg/d	1	100 (1)	100 (1)	100 (1)	100 (1)	
Thomas ⁴⁴ 2006	Talidomida 100-800 mg/d	44	20 (7)	21 (5)	31 (9)	21 (5)	
Benetatos ⁴⁵ 2005	Talidomida 50 mg/d metilprednisona 0,2 mg/kg/d	5	100 (5)	100 (2)	80 (4)	20 (1)	
Barosi ⁴⁶ 2001	Talidomida 100-400 mg/d	21	43 (3/7)	67 (2/3)	31 (4/13)	14 (1)	Constipación 48% Leucocitosis 23% Sedación/astenia 52%
Elliott ⁴⁷ 2002	Talidomida 50-400 mg/d	15	23 (3)	92 (12)	25 (3)	20 (1)	
Canepa ⁴⁸ 2001	Talidomida 200-800 mg/d	10	–	30 (3)	30 (3)	30 (3)	Sedación 100% Constipación 100% Neuropatía periférica 100%
Pozzato ⁴⁹ 2001	Talidomida 100 mg/d	6	–	–	–	–	Astenia 100% Edema 75% Constipación 50%
Piccaluga ⁵⁰ 2002	Talidomida 100-600 mg/d	12	75 (3)	100 (2)	64 (7)	–	
Strupp ⁵¹ 2004	Talidomida 100-400 mg/d	16	60 (6)	71 (5)	23 (3)	57 (4)	Constipación 63% Astenia 50% Neuropatía periférica 13% Edema 13%
Tefferi ⁵³ 2006	Lenalidomida 10 mg/d	68	22 (10)	50 (6)	33 (14)	4,4 (2)	Neutropenia 31% Trombocitopenia 19%
Quintas-Cardama ⁵⁴ 2009	Lenalidomida 10 mg 21 días/28d + prednisona 30 mg/d ciclo 1, 15 mg/d ciclos 2-3	40	30 (12)	–	42 (10)	–	Anemia 42% Neutropenia 58% Trombocitopenia 13%
Mesa ⁵⁵ 2010	Lenalidomida 10 mg/d 6 ciclos + prednisona 30 mg/d (3 ciclos)	48	19 (8)	–	10 (4)	–	Neutropenia 50% Anemia 50% Trombocitopenia 17% Trombosis 8%

ORR (del inglés, Overall Response Rate): Tasa de respuestas global; IT: Independencia transfusional.

res consideran talidomida como la mejor opción en cuanto a la mejoría de la anemia, si bien su perfil de toxicidad es el principal factor limitante⁶⁰. Por este motivo,

otros autores recomiendan el uso de lenalidomida, sola o en combinación con prednisona, ya que consideran que muestra mejor tasa de respuestas y mejor perfil de

seguridad⁵⁷. En cualquier caso, la aparición de nuevos estudios mejor diseñados, que puedan generar un grado de evidencia considerable y que evalúen la actividad de estos fármacos inmunomoduladores u otros nuevos como pomalidomida, y fármacos dirigidos contra nuevas dianas terapéuticas como es el JAK2, permitirán posicionar de forma gradual estos principios activos en la práctica clínica.

Síndromes mielodisplásicos

Tratamiento

El tratamiento tiene como objetivo el control de los síntomas derivados de las citopenias, mejorar la calidad de vida del paciente minimizando los efectos adversos de los fármacos y aumentar la SG, en parte por la disminución de la progresión a LMA. Tradicionalmente se fundamentaba en la terapia de soporte [transfusiones, eritropoyetinas (EPOs)⁶¹, factores estimulantes de colonias de granulocitos], pero con la aprobación de nuevos fármacos han cambiado las perspectivas de tratamiento.

Inmunomoduladores

Talidomida

Talidomida ha mostrado ser activa en algunos pacientes con SMD de bajo riesgo, produciendo respuestas eritroides (RE) en pacientes con anemia T-Dep, y mostrando menor actividad en el resto de citopenias⁶². Las tasas de RE alcanzadas en los diferentes estudios disponibles oscilan entre el 19-59%, y entre un 6-20% de los pacientes alcanzan la IT. También se ha observado que los pacientes respondedores pertenecen a categorías de menor riesgo según la escala IPSS respecto a los pacientes no respondedores, presentan un porcentaje de plaquetas al inicio del tratamiento superior, un menor porcentaje de blastos en médula ósea⁶³⁻⁶⁵ y un cariotipo normal⁶⁶. Los pacientes más jóvenes y con un diagnóstico más reciente también presentan tasas de respuesta superiores⁶⁶. En ningún estudio se observaron respuestas citogenéticas. Sin embargo, la incidencia de efectos adversos fue relevante en todos los estudios, ya que supusieron la retirada del tratamiento en un 9-40%. Principalmente fueron fatiga, constipación y neuropatía periférica. Además, las dosis elevadas se han relacionado con una mayor incidencia de eventos trombóticos⁶⁷.

El estudio más reciente⁶⁴, comparaba talidomida a dosis bajas (200 mg) o muy bajas (50 mg) en 87 pacientes con SMD de bajo riesgo y con anemia T-Dep. En este estudio, las dosis inferiores permitieron mejorar la tolerabilidad y así completar el tratamiento en más pacientes, aunque el porcentaje de pacientes que tuvieron que suspenderlo antes de las 12 semanas debido a los efectos adversos fue considerable (27 y 25% de los pacientes tratados con la dosis de 200 y 50 mg/día, respectivamente).

A diferencia de lenalidomida, que induce más respuestas en pacientes con la delección del 5q, no se observaron diferencias en cuanto a dicha delección entre los pacientes respondedores y los que no. Por tanto, los autores concluyen que talidomida a dosis bajas puede ser una opción terapéutica válida en pacientes con anemia por SMD sin el 5q-, con un IPSS bajo y sin un exceso de blastos en médula ósea, o que no son candidatos a lenalidomida por presentar neutropenia.

La combinación de ciclosporina y talidomida se evaluó en 37 pacientes con SMD, obteniendo un 51% de RE, un 31% de respuesta plaquetar y un 21% de respuestas en el recuento de neutrófilos. Alcanzaron la IT el 47% (15/32) de los pacientes T-Dep⁶⁸.

Lenalidomida

Se dispone de tres ensayos fase II que han evaluado lenalidomida en pacientes con SMD. El estudio CC-5013-MDS-001⁶⁹ incluyó 43 pacientes, el 88% de los cuales tenía un IPSS de riesgo bajo o intermedio-1 y un 74% eran T-Dep. Respecto al cariotipo, un 47% de los pacientes presentaba una o más anormalidades citogenéticas, siendo la delección única del 5q31 la más frecuente (11 pacientes). Los pacientes habían recibido una mediana de 1,7 (0-5) tratamientos previos. Los resultados de respuesta y toxicidad se muestran en la tabla IV. La RE fue superior en los pacientes con un IPSS de riesgo bajo e intermedio-1, y en pacientes con la delección del 5q31 (83%, en comparación con el 57% de pacientes con cariotipo normal y el 12% de pacientes con otras anormalidades citogenéticas; $p = 0,007$). El incremento de plaquetas (10% de pacientes) y neutrófilos (17% de pacientes) fue menos frecuente. El principal efecto adverso fue la mielosupresión, para la que se observó una relación dosis dependiente y fue el motivo de reducción de dosis o retirada del fármaco en el 58% de pacientes.

A partir de los resultados favorables de lenalidomida en el estudio previo, se llevó a cabo el estudio CC-5013-MDS-003⁷⁰, con el que lenalidomida obtuvo su aprobación para el tratamiento de pacientes con SMD T-Dep por parte de la FDA. Se evaluó la eficacia y seguridad de lenalidomida en 148 pacientes con SMD principalmente de riesgo bajo o intermedio-1 (81%) según el IPSS y con el síndrome 5q-. Los resultados de eficacia y toxicidad se muestran en la tabla 4. Se obtuvo un incremento mediano de hemoglobina del 5,4 g/dL (1,1-11,4). Las respuestas citogenéticas se observaron en un 77% de los pacientes con la delección única del 5q-, el 67% de pacientes con el 5q- y otra alteración citogenética y en el 50% de pacientes con cariotipo complejo (tres o más alteraciones citogenéticas).

El tercer ensayo fase II disponible es el de Raza et al.⁷¹, un estudio multicéntrico con 214 pacientes en el que se evaluó lenalidomida en pacientes con SMD de riesgo bajo o intermedio-1 y T-Dep, sin la delección del 5q. En el

Tabla 4. Estudios de talidomida y lenalidomida en síndrome mielodisplásico

Estudio	Tratamiento	Pacientes	Respuesta					Principales efectos adversos grado 3-4	
			IT (%)	TR (%)	RCit (%)	THR (sem)	DR (sem)	Neutropenia	Trombocitopenia
CC-5013-MDS-001 ⁶⁹	Lenalidomida 10 mg/d	43		54		9,0 ± 5,8		62	54
	Lenalidomida 10 mg/d		47	46	55	10,5 ± 6,4	48	59	53
	21 días/28 d						(no alcanzada)		
	Lenalidomida 25 mg/d			65		11,5 ± 10,3		76	54
CC-5013-MDS-003 ⁷⁰	Lenalidomida 10 mg/d	148	70	77				64	43
	Lenalidomida 10 mg/d		61	72				35	46
	21 días/28 d					4,6	8,6-89		
	Total				45	(1-49)	(no alcanzada)		
CC-5013-MDS-002 ⁷¹	Lenalidomida 10 mg/d	214	26% cariotipo normal 28% cariotipo alterado	43	19	4,8	41	25	20
	Lenalidomida 10 mg/d								
	21 días/28 d								
CC-5013-MDS-004 ⁷³	Lenalidomida 10 mg/d	205	56,1%		50			75,4	40,6
	21 días/28 d						82,9		
	Lenalidomida 5 mg/d		42,6%	–	25	–	(no alcanzada)	73,9	33,3
	Placebo		5,9%		–			14,9	1,5

IT: Independencia transfusional; TR: Tasa de respuestas; RCit: Respuestas citogenéticas; THR: Tiempo hasta respuesta; DR: Duración de la respuesta.

79% se confirmó un IPSS de riesgo bajo o intermedio-1. Los resultados se muestran en la tabla IV. El incremento mediano de hemoglobina fue de 3,2 g/dL (1,0-9,8). Los autores concluyen que lenalidomida es activa también en pacientes de riesgo bajo o intermedio-1 sin la delección del 5q.

En una comunicación al Simposio Internacional de SMD, List et al avanzaron que los pacientes tratados con lenalidomida permanecían una media de 2,2 años libre de transfusiones y mantenían la respuesta tras 4 años de seguimiento. Además, los pacientes que alcanzan respuesta citogenética tienen una supervivencia estimada a los 10 años del 87%, en comparación con el 4% estimada para los pacientes sin respuesta citogenética⁷².

Se dispone de un ensayo clínico fase III⁷³ que comparaba dos dosis lenalidomida (5 y 10 mg al día) frente a placebo, en 205 pacientes T-Dep con SMD de riesgo bajo o intermedio-1 y con la delección del 5q. Se halló que los pacientes tratados con lenalidomida alcanzaron en mayor proporción la IT (objetivo primario) respecto a los pacientes que recibieron placebo (ambos grupos de lenalidomida respecto a placebo, $P < 0,001$). La mediana de duración de la IT no se alcanzó (seguimiento a los 1,55 años), y un 60%-67% de respuestas seguían en curso en los pacientes sin progresión a LMA. La respuesta citogenética fue significativamente superior en los pacientes tratados con la dosis de 10 mg que la de 5 mg ($P = 0,066$). Para los pacientes tratados, la SG y el riesgo de LMA a los 3 años fue del 56,5% y 25,1%, respectiva-

mente. La IT superior a 8 semanas se asoció a una reducción del riesgo de muerte y LMA del 47% y 42%, respectivamente ($P = 0,021$ y $0,048$). Los autores destacan que el perfil de seguridad es consistente con los resultados estudios previos. Recientemente, se han publicado los datos referentes a la calidad de vida relacionados con la salud (del inglés, *Health-Related Quality of Life-HRQL*) en los pacientes de este estudio, en base a los cuales los autores consideran que lenalidomida puede ser eficaz en mejorar los resultados en calidad de vida⁷⁴.

Lenalidomida no ha mostrado mejoría en cuanto al recuento de neutrófilos ni plaquetas, Sin embargo, el análisis de la respuesta en los 362 pacientes de bajo riesgo y T-Dep incluidos en los estudios MDS-003 y MDS-002, relacionó el efecto citotóxico de lenalidomida causante de citopenias (trombopenia y neutropenia), con la obtención de respuesta, siendo los pacientes que presentaban citopenias los que en mayor proporción alcanzaron la IT⁷⁵.

Respecto a los pacientes con SMD de riesgo intermedio-2 y alto, el estudio de List et al.⁷⁰ mostró que lenalidomida es menos activa en estos pacientes de mayor riesgo. Posteriormente, un estudio fase II⁷⁶ que incluyó 47 pacientes (60% de riesgo intermedio-2 y 40% riesgo alto), mostró una RH en 13 pacientes (27%), en 7 de los cuales (15%) fue una RC, y duró 11,5 meses de mediana. Doce pacientes alcanzaron la IT durante una mediana de 6,5 meses. Seis de 9 pacientes con la delección del 5q como única alteración citogenética alcanzaron RC. En

cambio, solo 1/11 con alguna alteración adicional obtuvo RC y ninguno con más de una alteración citogenética. Un recuento de plaquetas inicial $< 100,000/\mu\text{L}$ también se asoció a peor respuesta. Los autores concluyen que lenalidomida tiene un papel potencial en el SMD de alto riesgo con la delección aislada del 5q-.

Guías clínicas

Cabe destacar que el NCCN⁷⁷ contempla en sus guías clínicas el uso de lenalidomida en pacientes con SMD de riesgo bajo o intermedio-1 con citopenias clínicamente significativas y anemia sintomática, que hayan recibido tratamiento de soporte y que presenten o bien la delección del 5q asociada o no a otras anomalías citogenéticas; o niveles de EPO sérica ≤ 500 mU/ml y que no responden a EPO recombinante humana o darbepoetina; o bien como alternativa en pacientes con EPO > 500 mU/ml con baja probabilidad de responder a terapia inmunosupresora (grado de recomendación 2A).

En el portal de evidencia de Micromedex^{®26}, algunos autores consideran lenalidomida un fármaco activo en pacientes T-Dep con SMD y la alteración del 5q- (grado de recomendación IIa, categoría B). Sin embargo, es preciso valorar la relación beneficio/riesgo del tratamiento en cada paciente, debido a su acción altamente mielosupresora.

Finalmente, cabe destacar que actualmente existen múltiples ensayos clínicos en curso que evalúan lenalidomida sola o en combinación con otros fármacos, que permitirán aportar con mayor claridad el papel de lenalidomida en los SMD.

La evidencia creciente de la eficacia de lenalidomida en pacientes con SMD, especialmente en aquellos con el síndrome 5q-, sitúa al fármaco como una opción terapéutica de gran interés. Los datos recientes de seguridad aportan nueva información que las agencias reguladoras del medicamento tendrán que considerar en un futuro.

Discusión

La evidencia disponible muestra que lenalidomida es un fármaco que puede contribuir a mejorar las expectativas de tratamiento de las patologías revisadas, aunque el perfil de seguridad, coste y la calidad de la evidencia publicada, hacen necesario que se evalúe adecuadamente la utilidad terapéutica de este fármaco en las indicaciones revisadas.

En el tratamiento de la LLC, lenalidomida muestra resultados con tendencia a la superioridad sobre la talidomida. Cabe destacar que aun se desconoce la dosis más adecuada a utilizar y el perfil de efectos adversos que provoca, mantiene incertidumbres importantes en esta indicación.

En la AP, no se han realizado estudios que comparen lenalidomida con el resto de opciones farmacológicas como es el caso de talidomida y bortezomib. Su utiliza-

ción en segundas o terceras líneas debería de realizarse considerando las líneas previas recibidas y el estado clínico del paciente para valorar el balance beneficio/riesgo del fármaco.

En cuanto al tratamiento de la MP se hace necesario valorar con precaución la evidencia disponible sobre los diferentes agentes inmunomoduladores. Los resultados de los estudios con talidomida son muy variables y respecto a lenalidomida, no se han observado resultados muy superiores a talidomida por lo que -a falta de más evidencia- lenalidomida podría reservarse a pacientes que no han respondido o que han recaído tras ser tratados con talidomida. Dada la actividad observada con las nuevas moléculas como pomalidomida o los inhibidores del JAK2, será necesario en un futuro considerar estas alternativas terapéuticas, aunque la evidencia y posicionamiento terapéutico está aún por determinar.

En el SMD y especialmente en pacientes con el síndrome 5q-, la aparición de nuevos estudios permitirán ubicar al fármaco como una opción terapéutica a considerar.

Aunque era de esperar que la calidad de la evidencia disponible no fuera muy alta para las indicaciones revisadas en el presente trabajo, ya que todavía no ha sido oficialmente reconocidas, hay dos patologías para las cuales lenalidomida podría considerarse como una alternativa válida. Así, en base a las recomendaciones de expertos recogidas en diferentes guías de práctica clínica y portales de evidencia científica, se considera a este fármaco como una alternativa válida para los SMD y la LLC, siendo la evidencia para la AP y la MF más débil. Es de esperar que en un futuro inmediato la evidencia aumente tanto cualitativamente como cuantitativamente, pero con los datos disponibles parece razonable la individualización de la decisión de cada tratamiento considerando los protocolos internos de cada centro, el perfil de seguridad en cada paciente, así como las líneas previas que haya recibido.

Bibliografía

1. Ficha técnica de Revlimid[®] [citado 16-01-2013]. Disponible en <http://www.ema.europa.eu>.
2. Withdrawn applications (EMA/391217/2008) [citado 26-09-2011]. Disponible en <http://www.ema.europa.eu>.
3. Pending EC decisions (EMA/CHMP/244652/2013). [citado 07-06-2013]. Disponible en <http://www.ema.europa.eu>.
4. Ficha técnica de Revlimid[®] [citado 16-01-2012]. Disponible en <http://www.fda.gov/>.
5. Eichhorst B, Hallek M, Dreyling M. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):162-4.
6. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, Kay N, Keating MJ, O'Brien S, et al. National Cancer Institute-Sponsored Work Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 1996;87:4990-7.
7. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111:5446-56.

8. Dispenzieri A, Lacy MQ, Zeldenrust SR, Hayman SR, Kumar SK, Geyer SM, et al. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood* 2007;109:465-70.
9. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fermand JP, Hazenberg BP, Hawkins PN et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol* 2005;79:319-28.
10. Mesa RA, Silverstein MN, Jacobsen SJ, Wollan PC, Tefferi A. Population based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: an Olmsted County Study, 1975-1995. *Am J Hematol* 1999;61:10-5.
11. Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, Pardanani AD, Cortes-Franco J, Thomas DA, et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med* 2010;363:1117-27.
12. Tefferi A, Barosi G, Mesa RA, Cervantes F, Deeg HJ, Reilly JT, et al. International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia, for the IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). *Blood* 2006;108:1497-503.
13. Schrier SL, Estey EH. Overview of the treatment of myelodysplastic syndromes. [Citado 18-01-2013] Disponible en www.uptodate.com/home/index.html.
14. Bernasconi P, Klersy C, Boni M, Cavigliano PM, Calatroni S, Giardini I, et al. World Health Organization classification in combination with cytogenetic markers improves the prognostic stratification of patients with de novo primary myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2007;137:193.
15. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006;108:419.
16. Kay NE, Shanafelt TD, Call TG, Wu W, Laplant BR. N9986: a phase II trial of thalidomide in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2009;50(4):588-92.
17. Furman R, Leonard J, Allen S, Coleman M, Rosenthal T, Gribble JL. Thalidomide alone or in combination with fludarabine are effective treatments for patients with fludarabine relapsed and refractory CLL. *J Clin Oncol* 2005;23:595s (suppl; abstr 6640).
18. Laurenti L, Piccioni P, Tarnani M, De Padua L, Garzia M, Efremov DG, et al. Low-dose thalidomide in combination with oral fludarabine and cyclophosphamide is ineffective in heavily pre-treated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res* 2007;31(2):253-6.
19. Chanan-Khan A, Miller KC, Musial L, Lawrence D, Padmanabhan S, Takeshita K, et al. Clinical efficacy of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2006;24:5343-9.
20. Chanan-Khan MK, Whitworth A, Lawrence D, et al. Clinical activity of lenalidomide in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients: updated results of a phase II clinical trial. *Leuk Lymphoma* 2007;48(Suppl. 1):S166.
21. Chanan-Khan A, Miller KC, Lawrence D, Padmanabhan S, Miller A, Hernandez-Ilizaliturri F, et al. Tumor flare reaction associated with lenalidomide treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia predicts clinical response. *Cancer* 2011;117(10):2127-35.
22. Ferrajoli A, Lee BN, Schlette EJ, O'Brien SM, Gao H, Wen S, et al. Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;111(11):5291-7.
23. Sher T, Miller KC, Lawrence D, Whitworth A, Hernandez-Ilizaliturri F, Czuczman MS, et al. Efficacy of lenalidomide in patients with chronic lymphocytic leukemia with high-risk cytogenetics. *Leuk Lymphoma* 2010;51(1):85-8.
24. Cervantes F, Tassies D, Salgado C, Rovira M, Pereira A, Rozman C. Acute transformation in nonleukemic chronic myeloproliferative disorders: actuarial probability and main characteristics in a series of 218 patients. *Acta Haematol* 1991;85:124-27.
25. Badoux XC, Keating MJ, Wen S, Wierda WG, O'Brien SM, Faderl S, et al. Phase II Study of Lenalidomide and Rituximab As Salvage Therapy for Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 2013;31(5):584-91.
26. Base de datos de Thomson Reuters Healthcare (Micromedex) [citado 23-01-2013]. Disponible en www.thomsonhc.com/hcs/librarian.
27. Gertz MA, Lacy MQ, Lust JA, Greipp PR, Witzig TE, Kyle RA. Phase II trial of high-dose dexamethasone for previously treated immunoglobulin light-chain amyloidosis. *Am J Hematol* 1999;61(2):115-9.
28. Kyle RA, Greipp PR. Primary systemic amyloidosis: comparison of melphalan and prednisone versus placebo. *Blood* 1978;52(4):818-27.
29. Palladini G, Perfetti V, Obici L, Caccialanza R, Semino A, Adami F, et al. Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. *Blood* 2004;103(8):2936-8.
30. Seldin DC, Choufani EB, Dember LM, Wiesman JF, Berk JL, Falk RH, et al. Tolerability and efficacy of thalidomide for the treatment of patients with light chain-associated (AL) amyloidosis. *Clin Lymphoma* 2003;3(4):241-6.
31. Palladini G, Perfetti V, Perlini S, Obici L, Lavatelli F, Caccialanza R, et al. The combination of thalidomide and intermediate-dose dexamethasone is an effective but toxic treatment for patients with primary amyloidosis (AL). *Blood* 2005;105:2949-51.
32. Wechalekar AD, Goodman HJ, Lachmann HJ, Offer M, Hawkins PN, Gillmore JD. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood* 2007;109(2):457-64.
33. Santhorawala V, Wright DG, Rosenzweig M, Finn KT, Fennessey S, Zeldis JB, et al. Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2 trial. *Blood* 2007;109(2):492-6.
34. Santhorawala V, Finn KT, Fennessey S, Shelton A, Doros G, Zeldis JB, et al. Durable hematologic complete responses can be achieved with lenalidomide in AL amyloidosis. *Blood* 2010;116(11):1990-1.
35. Palladini G, Russo P, Folli A, Milani P, Lavatelli F, Obici L, et al. Salvage therapy with lenalidomide and dexamethasone in patients with advanced AL amyloidosis refractory to melphalan, bortezomib, and thalidomide. *Ann Hematol* 2012;91(1):89-92.
36. Kumar S, Hayman SR, Buadi F, et al. A phase II trial of lenalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (RCD) in patients with light chain amyloidosis. *Blood* 2009;114 [abstract 3853].
37. Barosi G. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: Diagnostic definition and prognostic classification for clinical studies and treatment guidelines. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2954-70.
38. Stewart WA, Pearce R, Kirkland KE, Bloor A, Thomson K, Apperley J, et al. The role of allogeneic SCT in primary myelofibrosis: a British Society for Blood and Marrow transplantation study. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(11):1587-93.
39. Mesa RA, Steensma DP, Pardanani A, Li CY, Elliott M, Kaufmann SH, et al. A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2003;101:2534-41.
40. Abgrall J-F, Guibaud I, Bastie JN, Flesch M, Rossi JF, Lacotte-Thierry L, et al. Thalidomide versus placebo in myeloid metaplasia with myelofibrosis: a prospective, randomized, double-blind, multicenter study. *Haematologica* 2006;91(8):1027-32.
41. Marchetti M, Barosi G, Balestri F, Viarengo G, Gentili S, Barulli S, et al. Low-dose thalidomide ameliorates cytopenias and splenomegaly in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2004;22:424-31.
42. Weinkove R, Reilly JT, McMullin MF, Curtin NJ, Radia D, Harrison CN. Low-dose thalidomide in myelofibrosis. *Haematologica* 2008;93(7):1100-1.

43. Berrebi A, Feldberg E, Spivak I, Shvidel L. Mini-dose of thalidomide for treatment of primary myelofibrosis. Report of a case with complete reversal of bone marrow fibrosis and splenomegaly. *Haematologica* 2007;92(2):e15-6.
44. Thomas DA, Giles FJ, Albitar M, Cortes JE, Verstovsek S, Faderl S, et al. Thalidomide therapy for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Cancer* 2006;106:1974-84.
45. Benetatos L, Chaidos A, Alymara V, Vassou A, Bourantas KL. Combined treatment with thalidomide, corticosteroids, and erythropoietin in patients with idiopathic myelofibrosis. *Eur J Haematol* 2005;74(3):273-4.
46. Barosi G, Grossi A, Comotti B, Musto P, Gamba G, Marchetti M. Safety and efficacy of thalidomide in patients with myelofibrosis and myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 2001;114:78-83.
47. Elliott MA, Mesa RA, Li CY, Hook CC, Ansell SM, Levitt RM, et al. Thalidomide treatment in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 2002;117:288-96.
48. Canepa L, Ballerini F, Varaldo R, Quintino S, Reni L, Clavio M, et al. Thalidomide in agnogenic and secondary myelofibrosis. *Br J Haematol* 2001;115:301-15.
49. Pozzato G, Zorat F, Nascimben F, Comar C, Kikic F, Festini G. Thalidomide therapy in compensated and decompensated myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Haematologica* 2001;86:772-3.
50. Piccaluga PP, Visani G, Pileri SA, Ascani S, Grafone T, Isidori A, et al. Clinical efficacy and antiangiogenic activity of thalidomide in myelofibrosis with myeloid metaplasia. A pilot study. *Leukemia* 2002;16:1609-14.
51. Strupp C, Germing U, Scherer A, Kundgen A, Modder U, Gattermann N, et al. Thalidomide for the treatment of idiopathic myelofibrosis. *Eur J Haematol* 2004;72:52-7.
52. Mesa RA, Elliott MA, Schroeder G, Tefferi A. Durable responses to thalidomide-based drug therapy for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Mayo Clin Proc* 2004;79(7):883-9.
53. Tefferi A, Cortes J, Verstovsek S, Mesa RA, Thomas D, Lasho TL, et al. Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2006;108:1158-64.
54. Quintas-Cardama A, Kantarjian HM, Manshoury T, Thomas D, Cortes J, Ravandi F, et al. Lenalidomide plus prednisone results in durable clinical, histopathologic, and molecular responses in patients with myelofibrosis. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4760-6.
55. Mesa RA, Yao X, Cripe LD, Li CY, Litzow M, Paietta E, et al. Lenalidomide and prednisone for myelofibrosis: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) phase 2 trial E4903. *Blood* 2010;116(22):4436-8.
56. Tefferi A, Lasho TL, Mesa RA, Pardanani A, Ketterling RP, Hanson CA. Lenalidomide therapy in del (5)(q31)-associated myelofibrosis: cytogenetic and JAK2V617F molecular remissions. *Leukemia* 2007;21:1827-8.
57. Holle N, de Witte T, Mandigers C, Schaap N, Raymakers R. Thalidomide and lenalidomide in primary myelofibrosis. *Neth J Med* 2010;68(1):293-8.
58. Jabbour E, Thomas D, Kantarjian H, Zhou L, Pierce S, Cortes J. Comparison of thalidomide and lenalidomide as therapy for myelofibrosis. *Blood* 2011;118:899-902.
59. Castillo I, Ojea M^a, Boqué C, Asensio A, Hermosilla M^a, Blanes M, en representación del grupo de estudio español del uso compasivo de Lenalidomida en Mielofibrosis. Efectividad y seguridad de lenalidomida en pacientes con mielofibrosis: serie de casos del programa de uso compasivo español. *Farm Hosp* 2013;37(2):135-42.
60. Odenike O, Tefferi A. Conventional and new treatment options for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Semin Oncol* 2005;32:422-31.
61. Malcovati L. Red blood cell transfusion therapy and iron chelation in patients with myelodysplastic syndromes. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9(Suppl. 3):S305.
62. Bouscary D, Legros L, Tulliez M, Dubois S, Mahe B, Beyne-Rauzy O, et al. A non-randomised dose-escalating phase II study of thalidomide for the treatment of patients with low-risk myelodysplastic syndromes: the Thal-SMD-2000 trial of the Groupe Français des Myelodysplasies. *Br J Haematol* 2005;131:609.
63. Raza A, Meyer P, Dutt D, Zorat F, Lisak L, Nascimben F, et al. Thalidomide produces transfusion independence in long-standing refractory anemias of patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 2001;98(4):958-65.
64. Tamburini J, Elie C, Park S, Beyne-Rauzy O, Gardembas M, Berthou C, et al. Effectiveness and tolerance of low to very low dose thalidomide in low-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia Research* 2009;4:547-50.
65. Zorat F, Shetty V, Dutt D, Lisak L, Nascimben F, Allampallam K, et al. The clinical and biological effects of thalidomide in patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2001;115(4):881-94.
66. Musto P, Falcone A, Sanpaolo G, Bisceglia M, Matera R, Carella AM. Thalidomide abolishes transfusion-dependence in selected patients with myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2002;87(8):884-6.
67. Strupp C, Germing U, Aivado M, Misgeld E, Haas R, Gattermann N. Thalidomide for the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2002;16(1):1-6.
68. Xu ZF, Qin TJ, Zhang Y, Liu KQ, Hao YS, Xiao ZJ. Cyclosporine A in combination with thalidomide for the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2010;31(7):451-5.
69. List A, Kurtin S, Roe DJ, Buresh A, Mahadevan D, Fuchs D, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2005;352:549.
70. List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006;355:1456.
71. Raza A, Reeves JA, Feldman EJ, Dewald GW, Bennett JM, Deeg HJ, et al. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood* 2008;111(1):86-93.
72. List A, Wride K, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Kurtin S, et al. Cytogenetic response to lenalidomide is associated with improved survival in patients with MDS and chromosome 5q deletion. *Clin Adv Hematol Oncol* 2007;5(7)(Suppl. 10) [citado 23-04-2012].
73. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mufti G, Mitelman M, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood* 2011;118(14):3765-76.
74. Revicki DA, Brandenburg NA, Muus P, Yu R, Knight R, Fenaux P. Health-related quality of life outcomes of lenalidomide in transfusion-dependent patients with Low- or Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with a chromosome 5q deletion: Results from a randomized clinical trial. *Leukemia Research* 2013;37:259-65.
75. Sekeres MA, Maciejewski JP, Giagounidis AA, Wride K, Knight R, Raza A, et al. Relationship of treatment-related cytopenias and response to lenalidomide in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2008;26(36):5943-9.
76. Ades L, Boehrer S, Prebet T, Beyne-Rauzy O, Legros L, Ravoet C, et al. Efficacy and safety of lenalidomide in intermediate-2 or high-risk myelodysplastic syndromes with 5q deletion: results of a phase 2 study. *Blood* 2009;113:3947.
77. NCCN Myelodysplastic Syndromes Guideline v.2.2011. Disponible en <http://www.nccn.org>.

CASOS CLÍNICOS

Posible reacción de hipersensibilidad cruzada entre dapsona y cotrimoxazol en paciente VIH+

Hypersensitivity cross-reaction with dapsone and cotrimoxazole in a patient infected by the human immunodeficiency virus

Introducción

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es criterio de SIDA y en España es la segunda enfermedad más frecuente indicativa de este síndrome (23%), por detrás de la tuberculosis (29%)¹. La mortalidad se sitúa entre el 5-40% en pacientes inmunocomprometidos que reciben tratamiento. El antibiótico de elección es la combinación sulfametoxazol y trimetoprima (cotrimoxazol). Como tratamiento alternativo, existen diferentes opciones que pueden contemplarse, en función de la situación clínica del paciente: dapsona/trimetoprim; clindamicina / primaquina; pentamidina o atovaquona².

Descripción del caso

Mujer de 40 años HIV+, diagnosticada hace 4 años durante un embarazo (único momento en el que recibió tratamiento antirretroviral), que acude al hospital por presentar insuficiencia respiratoria de dos semanas de evolución. En la exploración inicial se observó tos seca, crepitantes en ambas bases y febrícula. La paciente no presentó otros antecedentes de interés, enfermedades respiratorias en familiares cercanos, ni viajes recientes. No se evidenciaron adenomegalias, insuficiencia cardíaca o tromboembolismo venoso profundo. En el último control, 6 meses previos al ingreso, presentó $495 \times 10^6/\text{L}$ CD4 (33%) y una carga viral de 51.000 copias. Al ingreso, estas cifras fueron de $129 \times 10^6/\text{L}$ CD4 (16%) y 330.000 copias.

La evolución inicial fue tórpida, con dificultad respiratoria progresiva. La radiografía de tórax mostró una ima-

gen con un patrón reticular-intersticial, y la gammagrafía pulmonar descartó un tromboembolismo pulmonar. Se recogieron muestras de esputo y se realizó una fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar (BAL). Se inició cotrimoxazol + levofloxacino por vía intravenosa, pero ante el hallazgo posterior de *P. jirovecii* en el BAL, se retiró la quinolona. A las 24 h del inicio del tratamiento antibiótico la paciente mejoró notablemente, disminuyó la demanda de O_2 y en el sexto día se pasó el tratamiento a vía oral. A los 11 días, apareció una erupción cutánea eritematosa en espalda y cuello, no pruriginosa, junto con fiebre de 39° C. Ante el cuadro sugestivo de reacción alérgica se suspendió la administración de cotrimoxazol y se pasó a pentamidina IV. Sin embargo, ante la buena evolución de la neumonía y la desaparición del *rash* y la fiebre a las 48 h, se valoró la posibilidad de administrar trimetoprim y dapsona oral, como alternativa a cotrimoxazol, con el objetivo de plantear la continuación del tratamiento de forma ambulatoria. Sin embargo, a las 24 h de la administración de dapsona, la paciente volvió a presentar el *rash* morbiliforme y fiebre, por lo que se retiró el tratamiento oral y finalizó el tratamiento con pentamidina IV hasta completar 21 días.

Comentario

El riesgo de reacción alérgica a antibióticos sulfamidas (ATB-SULF) es aproximadamente del 3-5%, con predominio del sexo femenino. En pacientes HIV+ la incidencia descrita es muy superior, hasta del 60%, probablemente por una mayor exposición a sus metabolitos. La clínica presentada por la paciente corresponde a un tipo de reacción que suele presentarse durante la primera o segunda semana de tratamiento, a veces con presencia de leucocitosis o eosinofilia (en nuestro caso, no disponemos de datos analíticos) y con severidad muy variable. Con la reexposición, el cuadro clínico puede reinstaurarse al cabo de 1 ó 2 días de la administración de la sulfamida.

Por otro lado, dapsona es el único representante de las sulfonas, una estructura química que, aunque comparte el anillo arilamina, no posee el enlace sulfonamida y, consecuentemente, no se considera un ATB-SULF. La patogénesis de las reacciones alérgicas a dapsona es similar a la de los ATB-SULF, aunque es muy complejo establecer un diagnóstico de reacción cruzada de hipersensibilidad entre ambos fármacos. Un estudio de cohortes de

pacientes HIV+ observó un riesgo del 20% de reacción cruzada entre cotrimoxazol y dapsona³.

Dapsona + trimetoprim por vía oral es una alternativa, con una eficacia terapéutica similar, a la combinación cotrimoxazol para el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*⁴. A pesar de la reacción adversa que se observó durante el tratamiento con el ATB-SULF en el caso descrito, se consideró segura la introducción de dapsona por diferentes motivos. En primer lugar, en una cohorte de más de 8 millones de pacientes se observó que el riesgo de reacciones alérgicas a fármacos con estructura similar a ATB-SULF era más dependiente de la susceptibilidad del paciente a reacciones de hipersensibilidad que del antecedente de reacción alérgica a ATB-SULF⁵. Además, en pacientes que han experimentado una reacción alérgica de tipo leve o moderado a ATB-SULF y que no refieren ningún antecedente de reacción de hipersensibilidad a otros fármacos, se considera segura la administración de fármacos con estructura química similar a ATB-SULF⁶. Finalmente, no está bien definido el riesgo de reacción alérgica y otras reacciones adversas cruzadas entre ATB-SULF y dapsona⁷.

En el caso clínico descrito, la paciente experimentó una reacción cutánea eritematosa y fiebre, sin afectación orgánica. La clínica desapareció 48 h después de retirar el tratamiento con cotrimoxazol y se estableció que dicha reacción no revestía gravedad. Consecuentemente, se consideró segura la administración de dapsona.

A pesar de ello, la exposición a la sulfona se relacionó con una reactivación de la reacción previa a ATB-SULF. Por la similitud en el cuadro clínico en ambos casos (eritema morbiliforme y fiebre) se orientó el caso como una reacción de hipersensibilidad cruzada entre un ATB-SULF y dapsona. Con la retirada de dapsona se resolvió la reacción adversa y no se observó de nuevo durante el tratamiento con pentamidina.

Este caso pone de manifiesto que, aunque el uso de dapsona puede considerarse seguro en situaciones de reacción adversa leve o moderada a ATB-SULF, no puede descartarse la posibilidad de reaparición del cuadro clínico con la exposición a sulfona. Por lo tanto, debe tomarse en consideración este riesgo, ya que, aunque poco probable, la reacción de hipersensibilidad a dapsona puede asociarse a cuadros clínicos más graves^{8,9}.

Finalmente, cabe no descartar la posibilidad de la implicación de trimetoprim como agente responsable de la aparición de la reacción adversa en este caso, ya que la paciente estuvo expuesta a este antibiótico en las 2 ocasiones en las que se observó la aparición de fiebre y eritema. Se han descrito reacciones dermatológicas similares a las descritas en este caso (eritema morbiliforme) y algunas situaciones en las que se ha relacionado la administración de trimetoprim con la aparición de necrólisis epidérmica tóxica¹⁰, aunque,

dada la necesidad de administrar la diaminopirimidina juntamente a otros antibióticos, resulta muy complejo establecer la relación entre su administración y la aparición de toxicidad. A pesar de ello, aplicando el algoritmo de Karch-Lasagna para evaluar la causalidad de la reacción de hipersensibilidad en este caso clínico, la necesidad de mantener trimetoprim, clasifica como "posible" la reacción cruzada de hipersensibilidad entre sulfamida y dapsona¹¹.

Bibliografía

1. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida/Centro Nacional de Epidemiología. Área de Vigilancia de VIH y Conductas de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH/SIDA en España: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Madrid; 2011.
2. Walzer P. *Pneumocystis carinii*. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 5th ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2002, pp. 3361-78.
3. Holtzer CD, Flaherty JF Jr, Coleman RL. Cross-reactivity in HIV-infected patients switched from trimethoprim-sulfamethoxazole to dapsona. *Pharmacotherapy* 1998;18(4):831-5.
4. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. [Internet]. 2009 [cited 2012 Jul 9]. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5804.pdf>
5. Strom BL, Schinnar R, Apter AJ, Margolis DJ, Lautenbach E, Hennessy S, et al. Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide nonantibiotics. *N Engl J Med* 2003;349(17):1628-35.
6. Montanaro A. Sulfonamide allergy in non HIV-infected patients. [Internet]. 2011 [cited 2012 Jul 9]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/sulfonamide-allergy-in-non-hiv-infected-patients?source=search_result&search=sulfonamide+allergy&selectedTitle=1~150
7. Dibern DA Jr, Montanaro A. Allergies to sulfonamide antibiotics and sulfur-containing drugs. *Ann. Allergy Asthma Immunol* 2008;100(2):91-100; quiz 100-3, 111.
8. Agrawal S, Agarwalla A. Dapsone hypersensitivity syndrome: a clinico-epidemiological review. *J. Dermatol* 2005;32(11):883-9.
9. Sener O, Doganci L, Safali M, Besirbellioglu B, Bulucu F, Pahsa A. Severe dapsone hypersensitivity syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16(4):268-70.
10. Nwokolo C, Byrne L, Misch KJ. Toxic epidermal necrolysis occurring during treatment with trimethoprim alone. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296(6627):970.
11. Armijo J, González Ruiz M. Estudios de seguridad de medicamentos: métodos para detectar las reacciones adversas y valoración de la relación causa-efecto. [Internet]. [cited 2013 Apr 19]. Available from: <http://web.udl.es/Biomath/Bioestadistica/Dossiers/Articles/1/Ensayo%20cl%C3%ADnico%20Reacciones%20adversas.pdf>

I. Jiménez-Lozano, M.^a Alcalde, D. Campany Herrero y J. Monterde

Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebrón. Barcelona

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dcampany@vhebron.net (David Campany Herrero).

Recibido el 21 de enero de 2013; aceptado el 17 de mayo de 2013.

DOI: 10.7399/FH.2013.37.4.592

Ácido clorhídrico en el tratamiento de la alcalosis metabólica severa

Hydrochloric acid for treatment of severe metabolic alkalosis

Introducción

La alcalosis metabólica (pH > 7,45) es un trastorno ácido-base que se define como una elevación de la concentración plasmática de bicarbonato (superior a 27 mEq/l), debido a una ganancia de base o pérdida de ácido desde el líquido extracelular¹. Cursa con alteración del estado mental, arritmias cardíacas e irritabilidad neuromuscular, sin embargo, para que la alcalosis se mantenga en el tiempo, debe haber una alteración renal de bicarbonato debido a una depleción de Cl⁻ y K⁺, a la contracción de volumen eficaz y a una insuficiencia renal grave. Algunos de los resultados analíticos que orientan al diagnóstico son hipocloremia e hipopotasemia, además de los electrolitos en orina que pueden ser de extraordinaria utilidad para el diagnóstico diferencial², lo que condicionará el tratamiento a seguir.

La alcalosis metabólica es un trastorno frecuente en el medio hospitalario que, en sus valores extremos, se asocia a una importante morbilidad³, por lo que es importante descartar si se considera una alcalosis metabólica severa cuando el pH es mayor a 7,65 y el bicarbonato plasmático supera los 40 mEq/l.

El tratamiento consiste en la corrección de los déficits existentes (hipovolemia, hipocloremia, hipopotasemia). En las alcalosis sensibles al cloro, la base del tratamiento es el aporte de cloro en forma de suero salino hasta expandir el espacio extracelular. El tratamiento estándar de este trastorno metabólico incluye también cloruro potásico, acetazolamida, cloruro amónico, hidrócloruro de arginina y diálisis^{4,5}. En los casos graves que no respondan a estos tratamientos, se emplea ácido clorhídrico (HCl)^{2,4}.

Descripción del caso

Hombre de 77 años y 72 kg de peso que ingresa, tras el hallazgo de un aneurisma aórtico abdominal, para la colocación de una endoprotesis aórtica. Durante el ingreso el paciente refiere dolor abdominal por lo que se le realiza una ecografía abdominal, que muestra las asas del intestino delgado distendidas. Se decide colocar una sonda nasogástrica (SNG), lo que produce una salida de abundante líquido bilioso (7.300 ml). La función renal del paciente empeora, identificándose parámetros de sepsis y alteración hidroelectrolítica con alcalosis metabólica, por lo que el paciente se traslada a la Unidad de Cuidados Intensivos.

Se diagnóstica alcalosis metabólica severa (pH 7,72, bicarbonato 60 mEq/l) sensible al cloro con hipernatremia, hipopotasemia e hipocloremia, compensada con acidosis respiratoria (hipercapnia, pCO₂ 60 mmHg). La función renal se mantiene descompensada (Creatinina 5,09 mg/ml), por lo que se realiza una hemodiálisis venovenosa continua. Tras el fracaso de los tratamientos estándar se decide emplear HCl, para ello se realiza una solicitud al Servicio de Farmacia de una solución 0,1N (0,1 mEq/ml) para la administración intravenosa de HCl estéril.

La dosis necesaria para restablecer el equilibrio hidroelectrolítico se calcula a partir de los valores analíticos del paciente. La cantidad de HCl que se precisa para la normalización de la concentración plasmática de bicarbonato equivale al exceso de bicarbonato existente en el organismo⁶. Se realiza a partir de la siguiente fórmula:

$$\text{Exceso de bicarbonato} = 0,5 \times \text{peso (kg)} \times (\text{HCO}_3^-_{\text{medido}} - \text{HCO}_3^-_{\text{deseado}})^6.$$

De esta fórmula, se deduce que para reestablecer el equilibrio hidroelectrolítico del paciente se requieren 1.296 mEq de HCl, siendo el Bicarbonato deseado 24 mEq/l. Partiendo de una solución de HCl 0,1 N se precisaran un total 12,96 litros de la disolución. Se deben monitorizar los parámetros ácido-base durante la administración para ajustar la dosis según la evolución del paciente.

Para garantizar la esterilidad, se preparó en el Servicio de Farmacia la disolución de HCl 0,1 N en campana de flujo horizontal, con una estabilidad de 24 horas a temperatura ambiente⁷. Partiendo de una solución de HCl 1 N, se introdujo 50 ml en una bolsa de glucosa al 5% 500 ml a través de filtros esterilizantes de 0,22 µm de membrana Suppor (compatibles con HCl)⁸.

La pauta recomendada es 0,1 mEq/kg/hora, pudiéndose aumentar a 0,2 mEq/kg/hora después de la primera hora de infusión⁷. La administración se realiza por perfusión intravenosa continua hasta restablecer el pH en un plazo de 8-24 horas.

En el caso descrito, se inició la infusión lenta con ácido clorhídrico 0,1 N a una velocidad de 0,1 ml/kg/hora, monitorizando la concentración de gases en sangre arterial, los electrolitos en orina y suero, y el pH urinario cada 4 horas hasta la corrección total del exceso de base.

Finalmente se administraron 207 mEq (2.070 ml) de HCl, que fueron suficientes para restablecer pH, por lo que se suspendió la perfusión por estabilización de iones a las 24 h.

El paciente recibió el alta de UCI tras una mejora evidenciada de la alcalosis metabólica (pH 7,39, Bicarbonato 22,7 mmol/l, pCO₂ 32 mmHg).

Discusión

La alcalosis metabólica severa es una reacción adversa grave, acentuada, en este caso, por la hipovolemia por deshidratación debida al aumento del débito por implan-

tación de una SNG. La función respiratoria se ve altamente comprometida y por ello, resulta primordial la disponibilidad de un tratamiento de urgencia efectivo.

El ácido clorhídrico es rápido y efectivo para el tratamiento de la alcalosis metabólica severa, aunque se debe utilizar en casos en los que el paciente no responda al tratamiento convencional, esté contraindicado o se vea comprometida la función respiratoria.

La infusión debe realizarse siempre por vía central con una concentración de ácido clorhídrico comprendida entre 0,1-0,15 N, ya que soluciones mayores a 0,2 N incrementan el riesgo de tromboflebitis, hemólisis o necrosis tisular^{4,7,9}.

Las disoluciones pueden ser preparadas con agua estéril para inyección, glucosa al 5% o suero fisiológico, siendo la estabilidad de la mezcla de HCl 0,1 N de 24 horas a temperatura ambiente y compatible con bolsas de plástico (Viaflex PVC)⁷.

Debido a la diferencia de las necesidades de HCl estimadas al inicio y las que finalmente se emplearon es necesario destacar la importancia de la estrecha monitorización de los iones del paciente.

A la vista del caso descrito, es evidente la utilidad del ácido clorhídrico para el tratamiento de la alcalosis metabólica severa, sin embargo, ya que su uso no forma parte de la práctica clínica habitual, su incorporación dentro de los protocolos terapéuticos del hospital resulta fundamental.

En este tipo de protocolos se deben incluir los tratamientos frente a la alcalosis metabólica, las formulas para determinar los requerimientos para la restauración del pH, los procesos normalizados para la preparación de las disoluciones requeridas (PNT elaboración) y las herramientas necesarias para garantizar la disponibilidad del ácido clorhídrico y un uso seguro y eficaz de este en el tratamiento de la misma.

Bibliografía

1. Luis M Torres. Capítulo 17: Fisiología y monitorización de la función renal. En: Tratado de anestesia y reanimación. M. Gil, J.C. Vazquez-Guerrero, J. Perdigones, J. García-Romero. Ediciones Aran. 2001, 498-9.
2. Alcázar R, et al. Trastornos hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido-base. En: Algoritmos en Nefrología. Fernández-Fresnedo G Ed. Grupo Editorial Nefrología. S.E.N. 2010, pp. 24-8.
3. Alcázar Arroyo R, Albalade Ramón M, de Sequera Ortiz P. Trastornos del metabolismo ácido-base. Capítulo II: Trastornos electrolíticos y ácido-base. En: Nefrología al día. 2ª Edición. Lorenzo-Sellarés V, López-Gómez JM editores. Sociedad Española de Nefrología. 2010. (<http://nefrologiadigital.revistanefrologia.com/>)
4. Richard J. Glasscock. Acid base disorders. En: Current therapy in nephrology and hypertension. Ed Mosby (4.ª Edición) 1998, 45-6.
5. Khanna A, Kurtzman NA. Metabolic alkalosis. J Nephrol 2006;19 (Suppl. 9):S86-96.
6. Burton D Rose, Theodore W. Post. Capítulo 18: Alcalosis metabólica. En: Trastornos de los electrolitos y del equilibrio ácido-base. Editorial Marbán (5ª Edición) 2005, pp. 569-70.
7. Williams DB, Lyons JH. Micromedex 2.0, Drugdex®: Hydrochloric acid. Treatment of severe metabolic alkalosis with intravenous infusion of hydrochloric acid. Surg Obstet Gynecol 1980;150:315-21.
8. Data Sheet IMSMEN Suppor® Membrane. Pall Corporation.
9. Buchanan IB, Campbell BT, Peck MD, Cairns BA. Chest wall necrosis and death secondary to hydrochloric acid infusion for metabolic alkalosis. South Med J 2005;98(8):822-4.

T. García Martínez¹, B. Montañés Pauls², R. Reig Valero³, M.^a A. Roch Ventura¹ y E. Ibáñez Benages⁴

¹Farmacéutica Residente. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario General de Castellón. ²Farmacéutica Especialista. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario General de Castellón. ³Médico Especialista. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario General de Castellón. ⁴Farmacéutico Especialista. Jefe de Servicio. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario General de Castellón.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: garciamartinez.t@gmail.com (Teresa García Martínez).

Recibido el 11 de marzo de 2013; aceptado el 20 de junio de 2013.

DOI: 10.7399/FH.2013.37.4.684

CARTAS AL DIRECTOR

Tratamiento de úlceras infectadas por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente con crema de colistina 0,1%

Colistine 0,1% cream in the treatment of Pseudomonas aeruginosa multiresistente

Introducción

Pseudomonas aeruginosa es un bacilo gram negativo no fermentador. En la práctica clínica es uno de los patógenos más frecuentemente aislados, siendo causante de las siguientes patologías: infecciones del sistema respiratorio, del tracto urinario, gastrointestinales, dermatitis, endocarditis e infecciones sistémicas de la piel y los tejidos blandos. La diseminación de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de enzimas β -lactamasas resistentes prácticamente a todo tipo de antibióticos ha aumentado en los últimos años, convirtiéndose en un problema de creciente relevancia.

Colistina (Polimixina-E) fue aislada a partir de *Bacillus colistinus* en 1950. Se modificó químicamente en 1961 obteniéndose la colistina metano-sulfonato, denominada más comúnmente como colistimetato sódico. Entre otros, los posibles problemas nefrotóxicos y neurotóxicos que podía provocar, ocasionó que durante años se prefiriera el uso de otras alternativas terapéuticas. La aparición de las multirresistencias ha provocado tener que recurrir nuevamente a este antibiótico.

El uso de colistina tópica se ha revelado como una nueva opción terapéutica en el caso de infecciones locales por bacterias multirresistentes, tales como *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente (PAMR). La falta de un preparado comercial disponible para su utilización en la práctica clínica ha derivado en la necesidad de la preparación de una fórmula magistral.

Descripción del caso

Se prescribió un preparado tópico en forma de crema de colistina a dos pacientes de un Centro Socio Sanitario tutelado por el servicio de farmacia de un hospital universitario de 500 camas.

Tras realizar una revisión bibliográfica^{1,2,3,4,5}, se preparó una fórmula de colistina 0,1%¹ siguiendo las normas del Formulario Nacional² y según Procedimientos Normalizados de Trabajo⁶. Se utilizaron base Beeler y agua en proporciones 1:3 como excipientes. Se calentaron ambos componentes por separado para facilitar la emulsión y se mezclaron posteriormente bajo agitación añadiendo el agua a la base Beeler. Finalmente una vez preparada la crema, se añadió la colistina. El preparado final de crema de colistina 0,1% se envasó en un frasco topacio de 125 ml. Debido a la necesidad de disponer del tratamiento de forma inmediata, se propuso una caducidad provisional de un mes⁷ a la espera de los resultados de los estudios de estabilidad. Se solicitó a los profesionales de enfermería que comunicaran cualquier cambio en el preparado.

Paciente 1

Varón de 62 años con diabetes mellitus tipo 2 de larga evolución secundaria a pancreatitis crónica calcificada con tendencia a hipoglucemias debidas a la administración de insulina rápida, múltiples ingresos por cuadros infecciosos urinarios y deterioro funcional.

Al ingreso padecía de abandono de la higiene personal con descontrol de los hábitos de eliminación, malnutrición, insuficiencia renal crónica, cetoacidosis diabética y una úlcera sacra grado III.

El cultivo del exudado de la úlcera mostró que era positivo para PAMR y *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (SARM) y el antibiograma mostró que la PAMR era sensible únicamente a colistina (CMI ≤ 2) e intermedio a amikacina (CMI = 16). El SARM era sensible a cotrimoxazol (CMI $\leq 1/19$) e intermedio a clindamicina (CMI = 1,9).

Se inició tratamiento con crema de colistina 0,1% con una aplicación diaria en la cura y se administró cotrimo-

xazol 800/160 mg oral cada doce horas para el tratamiento del SARM. Tras un mes de tratamiento, se observó una evolución clínica favorable de la úlcera, con crecimiento de bordes y tejido de granulación, lo cual no se había observado previamente al tratamiento tópico.

El paciente falleció debido a insuficiencia renal crónica agudizada por sepsis urinaria, motivo por el que no se pudo disponer de un cultivo posterior al tratamiento.

Paciente 2

Varón de 83 años con diabetes mellitus tipo 2 ingresado a raíz de una hipoglucemia severa secundaria a anti-diabéticos orales.

Al ingreso presentaba traumatismo con herida en el dorso del pie izquierdo que tuvo como consecuencia una úlcera por presión talar izquierda diagnosticada como pie diabético. Mediante cultivo se observó que era positivo para PAMR y SARM.

Posteriormente mediante antibiograma se valoró que el PAMR era sensible únicamente a colistina ($\text{CMI} \leq 2$) e intermedio a amikacina ($\text{CMI} = 16$) y el SARM era sensible entre otros a cotrimoxazol ($\text{CMI} \leq 1/19$).

Se inició tratamiento con crema de colistina 0,1% con una aplicación diaria en la cura y además se administró cotrimoxazol 800/160mg oral cada doce horas para el tratamiento del SARM. La evolución de la úlcera fue favorable. Según criterio médico, se finalizó el tratamiento tópico con colistina tras 23 días, realizando un cultivo de la úlcera a los 4 días cuyo resultado fue negativo a PAMR, por lo que se suspendió el tratamiento. La mejoría clínica de la úlcera al finalizar el tratamiento tópico con colistina fue notable. Se continuó el tratamiento con cotrimoxazol al persistir el SARM.

No se administró en ninguno de los casos tratamiento sistémico con colistina intravenosa.

En conclusión, los resultados sugieren que el preparado de colistina 0,1% elaborado por el servicio de farmacia podría ser útil para el tratamiento de úlceras infectadas por PAMR negativizando el cultivo del exudado en uno de los casos.

No se pudo disponer de un cultivo posterior al tratamiento en uno de los pacientes, aunque a criterio médico

se observó crecimiento de bordes y tejido de granulación, indicativos de mejoría clínica.

El aumento de los casos de esta infección y la falta de información en cuanto a eficacia y resultados plantea la necesidad de seguir investigando en el campo de la colistina tópica para llegar a conclusiones más sólidas sobre las posibilidades de la utilización de este tratamiento.

Bibliografía

1. González Contreras J, Galindo Rueda MM, Mora Santiago MR, Flores Cuellar MA, Fuentes Ibáñez MB, Sánchez Yáñez E. Crema de Colistina al 0,1% en el tratamiento de infecciones locales por *Acinetobacter baumannii*. 54 Congreso Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Zaragoza, 2009.
2. Ministerio Sanidad y Consumo. Formulario Nacional. Primera Edición. Madrid. Imprenta Nacional del Boletín Oficial del Estado; 2003.
3. Colistine DRUGDEX® System. Drug Information Thomson micromedex, Greenwood Village, Colorado (citado 12/01/2013). Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian>.
4. Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E. Guía de terapéutica antimicrobiana. Barcelona: Editorial Antares; 2010.
5. G.E.S Genéricos Españoles Laboratorio, S.A. Ficha técnica Colistimetato de Sodio GES 1MUI (citado 12/01/2013). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.dometodo=verFicha-WordPdf&codigo=66292&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>.
6. Procedimientos Normalizados de Trabajo. Servicio de farmacia. Hospital Universitari Mútua Terrassa 2012.
7. Orlezábal Moreno ML, García Zarco MJ. Formulario Magistral. Murcia. Colegio Oficial de Farmacéuticos de la región de Murcia; 1997: 47-8.

P. March López¹, S. Redondo Capafons², D. Cruz Guerrero³ y R. Garriga Biosca²

¹Farmacéutico Residente. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Mútua Terrassa (Barcelona). España. ²Farmacéutica Adjunta. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Mútua Terrassa (Barcelona). España. ³Médico Adjunto. Centre Soci-Sanitari Residencia L'Ametlla del Vallès. Fundació Vallparadis. Grup Mútua Terrassa. Terrassa (Barcelona). España.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pmarch@mutuaterrassa.es (Pablo March López)
Correo postal: Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Mútua Terrassa. Plaza Dr. Robert, 5. 080221 Terrassa (Barcelona). España.

Recibido el 5 de abril de 2013; aceptado el 22 de mayo de 2013.

DOI: 10.7399/FH.2013.37.4.641

Sospecha de diabetes mellitus por isotretinoína

Suspicion of diabetes mellitus isotretinoin-induced

Introducción

La isotretinoína es el fármaco de elección en el tratamiento de las formas graves de acné (nódulo-quístico y

conglobata) que no responden a antibióticos y otros tratamientos tópicos. En las últimas recomendaciones, se contempla además, su uso en el acné resistente que puede causar problemas psicológicos importantes, en el acné fulminante y en foliculitis por gram negativos inducida por antibióticos en pacientes con acné vulgaris¹.

Es un fármaco con una larga experiencia de uso (aprobado por la Food and Drug Administration en 1982), utilizado con frecuencia por las altas tasas de curación que presenta, sólo o en combinación con otras terapias. Es un estereoisómero del ácido holo-transretinoico (tretinoína), que reduce la actividad y el tamaño de las glándulas

sebáceas, por un mecanismo de acción no conocido con exactitud y al que también se le atribuye un efecto dérmico antiinflamatorio.

Su reacción adversa más conocida es la teratogenicidad, lo que contraindica la posibilidad de embarazo durante su empleo e incluso un mes después de finalizar la terapia. Sin embargo, son también frecuentes alteraciones metabólicas, que pueden llegar a ser graves aunque raramente llevan a suspender la terapia (son transitorias en el 80% de los casos). Estas alteraciones son la hipertrigliceridemia en el 45% de los pacientes, y la elevación del colesterol total y LDL en el 30%². Puede presentarse también elevación de las transaminasas (en un 15% de los pacientes), alteraciones hematológicas (anemia, trombopenia y neutropenia), alteraciones musculoesqueléticas y alteraciones mucocutáneas como conjuntivitis, xerodermia, eczema, epistaxis, descamación, sequedad en nariz y labios. Estas reacciones son predecibles y dosis dependientes. Muy infrecuente es el desarrollo de diabetes mellitus (DM), apareciendo en ficha técnica con una prevalencia menor de 1/10.000³.

Caso clínico

Se presenta el caso de desarrollo de DM tipo 1 probablemente asociada a un tratamiento con isotretinoína. Varón de 17 años de edad y 62 kg que inicia un tratamiento de isotretinoína a dosis de 0,5 mg/kg cada 24 horas, indicado por su dermatólogo por presentar acné grado II resistente a otros medicamentos.

En la analítica previa al inicio de la terapia todos los parámetros bioquímicos fueron normales salvo una ligera elevación de la glucemia en ayunas (131 mg/dL; valores de referencia (VR) = 74-106 mg/dL), que se repite al mes del inicio del tratamiento obteniéndose un valor en rango (86 mg/dL, con hemoglobina glicada (HbA_{1c}) de 5,8%; VR = 4,5-5,7). En una revisión realizada a los seis meses del inicio de la terapia, se detecta una glucemia en ayunas de 299 mg/dL y HbA_{1c} de 11,9%, con un aumento en los niveles de colesterol total (302 mg/dL; VR < 200 mg/dL) y triglicéridos (184 mg/dL; VR < 150 mg/dL) por lo que se decide suspender el tratamiento y remitir al paciente a una valoración por el endocrinólogo. El paciente es diagnosticado entonces como "debut de DM tipo 1 con descompensación hiperglucémica cetósica" e inicia tratamiento con insulina. En el seguimiento posterior, el perfil lipídico se encuentra normalizado a los dos meses de suspender el fármaco, manteniéndose elevada la glucemia, así como la HbA_{1c} (8,2%).

En el proceso diagnóstico, se solicitan anticuerpos anti-glutamato decarboxilasa 65 (GADA), antiislotos (ICA), antiinsulina (IAA) y antitirosinafosfatasa (anti-IA2), siendo todos negativos, lo que sugiere la destrucción de la célula beta pancreática por mecanismos no autoinmunes. El paciente tampoco presenta historia familiar de DM.

Pasados diez meses desde la suspensión del fármaco, el paciente sigue requiriendo terapia insulínica, habiéndose

dose conseguido un control metabólico adecuado (HbA_{1c} = 5,8%).

Discusión

La información disponible sobre este posible efecto adverso es muy escasa. En una búsqueda realizada en Pubmed sólo se han localizado dos casos. Uno sitúa la isotretinoína como posible desencadenante de una diabetes autoinmune latente en un hombre de 28 años⁴. El otro es una mujer de 32 años trasplantada renal, en tratamiento con isotretinoína para el acné que le producen los corticoides de su tratamiento basal⁵. Ambos casos son insulino-dependientes. También se ha localizado un estudio en el que se observó una disminución en la sensibilidad a la insulina en once pacientes que recibieron isotretinoína para el tratamiento del acné durante cinco meses⁶.

Se solicitó información al Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León (donde se había comunicado la sospecha), de las notificaciones registradas en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Hasta mayo de 2012, se habían notificado seis sospechas de DM relacionadas con la administración de isotretinoína. En el momento de la notificación, ninguno de los pacientes se había recuperado, siendo el tiempo transcurrido entre el inicio de la reacción adversa y la notificación entre 23 días y 5 años⁷.

En el caso analizado, se cumple la secuencia temporal entre la introducción del fármaco y la aparición de DM y podría descartarse la existencia de causas alternativas ya que el paciente no toma otra medicación, no tiene antecedentes familiares de DM y se descarta una etiología autoinmune. Con esta información, al aplicar el algoritmo de Karch-Lasagna modificado, la relación de causalidad fue catalogada como "probable".

Los fármacos pueden inducir hiperglucemia por varios mecanismos, incluyendo alteraciones en la producción y sensibilidad a la insulina, cambios en la gluconeogénesis y efecto citotóxico directo sobre las células beta pancreáticas. El fármaco puede ser la causa de la DM, un factor contribuyente o desenmascarar una enfermedad ya existente. Los fármacos que más frecuentemente producen hiperglucemia o DM son: glucocorticoides, beta bloqueantes, diuréticos tiazídicos, inhibidores de la proteasa, antipsicóticos atípicos, niacina, pentamidina, tacrolimus y diazóxido⁸.

La hiperglucemia inducida por fármacos puede ser transitoria o provocar cambios permanentes en la regulación de la glucosa. En la mayoría de los casos el efecto es reversible, pero hay casos en los que el fármaco induce una destrucción permanente de células beta por lo que el efecto es irreversible (ej. Pentamidina).

En este caso, se presenta un debut diabético en un paciente en tratamiento con isotretinoína y el mecanismo por el que podría producirse este efecto adverso no está claro. A pesar de que no puede establecerse con absoluta

certeza una relación causal directa, sí existe una probabilidad causal muy elevada. Consideramos importante notificar las sospechas de reacciones adversas, en especial las de menor prevalencia, para su difusión científica y su futuro conocimiento, manejo y en los casos que sea posible, prevención.

Bibliografía

1. Rigopoulos D, Larios G, Katsambas AD. The role of isotretinoin in acne therapy: why not as first-line therapy? facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28:24-30.
2. Zane LT, Leyden WA, Marqueling AL, Manos MM. A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Arch Dermatol* 2006;142:1016-22.
3. Ficha técnica Dercutane®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. www.aemps.es
4. Dicembrini I, Bordini G, Rotella CM. Association between oral isotretinoin therapy and unmasked latent immuno-mediated diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:e99.
5. Timperley AC, Withnall RDJ, Rainford DJ. The development of insulin-dependent diabetes mellitus in a renal transplant patient receiving oral isotretinoin. *Nephrol Dialysis Transplant* 1996;11: 753.
6. Koistinen HA, Remitz A, Gylling H, Miettinen TA, Koivisto VA, Ebeling P. Dyslipidemia and a reversible decrease in insulin sensitivity

induced by therapy with 13-cis-retinoic acid. *Diabetes Metab Res Rev* 2001;17:391-5.

7. FEDRA-Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas. Fecha de búsqueda: 9 de mayo de 2012.
8. Chebane L, Tavassoli N, Bagheri H, Montastruc JL; Centres Régionaux de Pharmacovigilance Français. Drug-induced hyperglycemia: a study in the French pharmacovigilance database. *Thérapie* 2010;65:447-58.

M.^a I. Santos-Pérez¹, S. García-Rodicio²,
M.^a A. del Olmo-Revuelto¹ y L. Á. Cuellar-Olmedo³

¹Residente de Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario del Río Hortega. Valladolid. ²Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario del Río Hortega. Valladolid. ³Jefe de Sección de Endocrinología y Nutrición. Sección de Endocrinología y Nutrición Clínica. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marisp243@hotmail.com (M.^a I. Santos-Pérez)

Correo postal: Servicio de Farmacia. Hospital Universitario del Río Hortega. C/ Dulzaina, 2. 47012 Valladolid. España.

Recibido el 3 de abril de 2013; aceptado el 12 de junio de 2013.

DOI: 10.7399/FH.2013.37.4.653

Interacción farmacológica no mortal entre capecitabina y brivudina

Non-fatal drug-drug interaction between capecitabine and brivudine

Introducción

En el número 1 del volumen 37 de Farmacia Hospitalaria¹ se reporta el caso clínico de una paciente que fallece como consecuencia de los efectos tóxicos de 5-fluorouracilo, debidos a interacción farmacológica con el antivirico brivudina. En dicho trabajo se hace referencia a nuestra publicación² como uno de los casos de interacción entre capecitabina y brivudina descritos en la literatura con desenlace fatal. Queríamos corregir a los autores ya que nuestra aportación no tuvo un desenlace fatal, sino que la paciente se recuperó de los graves efectos secundarios de la interacción farmacológica.

Precisamente el interés de nuestro caso radica, entre otros, en que hemos descrito toda la evolución y duración de las complicaciones de la paciente y el tratamiento de soporte en detalle. Nuestra aportación sirve, por tanto, para conocer la previsible duración e intensidad de las complicaciones. Si el día 1 es el del inicio de la quimioterapia, el día 21, fecha del siguiente ciclo, la neutropenia y trombopenia fueron leves y ya había aparecido síndrome de mano-pie, también moderado. En la semana siguiente la aplasia medular está ya desarrollada, se produce la complicación febril y la mucositis y diarrea se acentúan hasta ser amenazantes de la vida. En nuestro

caso el día 35 cesaron la diarrea y las melenas. El conteo de neutrófilos y plaquetas en sangre periférica se normalizó el día 37 y la recuperación de la mucositis permitió la ingesta oral el día 45, siendo posible el alta hospitalaria el día 50.

Aunque la duración de las complicaciones y el momento de recuperación de las mismas pueden ser variables dependiendo del momento en que el paciente en tratamiento con una fluoropirimidina toma la brivudina, los acontecimientos descritos en nuestra publicación pueden servir de referencia para extremar el tratamiento de soporte en cada momento y evitar el desenlace fatal.

Sin embargo, la gestión del caso clínico no termina con la recuperación del paciente, ya que se trata de un acontecimiento adverso causado por medicamentos y siempre que es detectado, sobre todo si causa daño al paciente, es obligatorio analizar las causas que lo originó e implantar medidas que sirvan de barreras para evitar que se repita. Nuestro equipo ha trabajado durante los últimos años para mejorar la seguridad del paciente oncológico y en nuestro centro han sido implantadas medidas para reducir los errores de medicación en el circuito de citostáticos: desarrollo de protocolos de uso y procedimientos especiales para manejar medicamentos de alto riesgo, prescripción informatizada de quimioterapia, incorporación de un farmacéutico clínico al equipo asistencial, administración de quimioterapia mediante la lectura de código de barras, plan de detección activa y de prevención de errores de medicación en quimioterapia. Es importante implementar medidas que permitan detectar interacciones medicamentosas en los pacientes oncológicos, porque muchas de estas interacciones no se

reconocen como tales al encontrarse enmascaradas por algunos síntomas de la propia enfermedad, siendo fácil la confusión con la toxicidad inherente de la quimioterapia. Actualmente en nuestro hospital, estamos potenciando la seguridad de estos pacientes a través de la conciliación de la medicación que reciben. Hemos detectado algún tipo de discrepancia que requiere aclaración en la mitad de los pacientes que reciben quimioterapia y toman medicación ambulatoria y hemos identificado al menos dos variables relacionadas con el riesgo de presentar discrepancia: número de citostáticos y número de medicamentos domiciliarios con interacciones potenciales³.

Bibliografía

1. García Fernández V, Garrido Arévalo M, Labrada González E, Hidalgo Correas FJ. Interacción farmacológica mortal entre 5-fluorouracilo y brivudina. *Farm Hosp* 2013;37(1):72-3.
2. Baena-Cañada JM, Martínez MJ, García-Olmedo O, Muriel-Cueto P. Interaction between capecitabine and brivudin in a patient with breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7(1):55-8.
3. González-Carrascosa Vega T, Sierra-Sánchez JF, Martínez-Bautista M J, Manzano Martín MV, Baena-Cañada JM, Romero-Hernández I. Discrepancies requiring clarification in cancer patients: a risk predictive model. *Eur J Hosp Pharm* 2013;20:93-6.

J. M. Baena Cañada¹, M.^a J. Martínez-Bautista²,
C. Cortés-Carmona³ y T. González-Carrascosa Vega⁴

¹Jefe de sección. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. ²Farmacéutica adjunta. Unidad de Farmacia. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. ³Médico residente. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. ⁴Farmacéutica residente. Unidad de Farmacia. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josem.baena.sspa@juntadeandalucia.es (J. M. Baena Cañada)

Correo postal: Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. Avda. Ana de Viya, 21. 11009 Cádiz. España.

Recibido el 16 de abril de 2013; aceptado el 28 de junio de 2013.

DOI: 10.7399/FH.2013.37.4.694