



Farmacia HOSPITALARIA

Volumen 39. Número 2. Marzo-Abril 2015

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

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

Editorial

- 69 **"Big Data"; aplicación y utilidad para el sistema sanitario**
José Manuel Martínez Sesmero

Originales

- 71 **Administración de medicamentos por vía subcutánea en cuidados paliativos**
Carmen Matoses Chirivella, Francisco José Rodríguez Lucena, Gregorio Sanz Tamargo, Ana Cristina Murcia López, María Morante Hernández y Andrés Navarro Ruiz
- 80 **Fármacos anti-TNF en colitis ulcerosa moderada-grave: comparación indirecta**
M. Galván-Banqueri, M. D. Vega-Coca, M. A. Castillo-Muñoz, C. Beltrán Calvo y T. Molina López
- 92 **Uso de ácido valproico en unidades de psiquiatría de estancia prolongada**
M^a Teresa Martínez-Lazcano, Sara Esplá-González, Paola Herraiz-Robles, Pilar Hernández-Pérez, Raquel Chillerón-Cuenca y Emilio Pol-Yanguas
- 102 **Diseño de un programa informático para la gestión de medicamentos en situaciones especiales en un servicio de farmacia hospitalaria**
Marina Sánchez Cuervo, María Muñoz García, María Esther Gómez de Salazar López de Silanes, Teresa Bermejo Vicedo.
- 109 **Adherencia en pacientes en tratamiento crónico: resultados del "Día de la Adherencia" del 2013**
Olatz Ibarra Barrueta, Ramón Morillo Verdugo, Nuria Rudi Sola, José Manuel Ventura Cerdá y Herminia Navarro Aznárez

Artículo de opinión

- 114 **Biosimilares, el camino ha comenzado**
Alba Martos-Rosa, Juan Enrique Martínez-de la Plata, José Antonio Morales-Molina, Anna Fayet-Pérez y Pedro José Acosta-Robles

Cartas al director

- 118 **Enfermedad pulmonar intersticial secundaria a esquema raltitrexed-oxaliplatino en carcinoma de colon; a propósito de un caso**
Montserrat Carreres-Prieto, David López-Sisamón y Laura Layos-Romero
- 120 **Algunas preguntas sobre abiraterona, desayunos y dinero público**
Álvaro Moreno Gómez, Celia Abajo del Álamo, Miguel Ángel Catalá Pindado y Mercedes Godoy Díez
- 122 **Uso de medicamentos en regímenes posológicos "off-label"**
Roberto Lozano





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.FH.

Directora

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

Editor Jefe

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

Responsable Área Publicaciones de la S.E.FH.

D. Miguel Ángel Calleja Hernández

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

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



Edición y Administración
Grupo Aula Médica, S.L.

OFICINA

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

Dep. Legal: M-39.835-2012

© Grupo Aula Médica, S.L. 2015

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

Copyright 2015 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).

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

Suscripción y pedidos
Grupo Aula Médica, S.L.

Tarifas de suscripción:

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

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

www.aulamedica.es
www.libreriasaulamedica.com



Farmacia HOSPITALARIA

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

JUNTA DE GOBIERNO SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

Presidente

D. José Luis Poveda Andrés

Vicepresidente

D. Miguel Ángel Calleja Hernández

Tesorera

Dña. María Inmaculada Torre Lloveras

Secretaria

Dña. Montserrat Pérez Encinas

Delegado Autonómico Andalucía

D. Ramón Morillo Verdugo

Delegado Autonómico Aragón

Dña. 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

Directora

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

Editor Jefe

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

Comité editorial

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

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

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

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

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

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

M^a Carmen López Cabezas
*Hospital Clínic i Provincial -
Barcelona*
mclopez1@clinic.ub.es

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

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

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

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

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

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

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

M^a José Otero López
Hospital Univ. Salamanca - Salamanca
mjotero@telefonica.net

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

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

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

Comité científico

Jean Vigneron
*University Hospital
Vandoeuvre - Francia*

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

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

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

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

Teresa Bermejo Vicedo
*Hospital Ramon y Cajal
Madrid*

William Thornhill
*Evelina London Children's Hospital
Londres*

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

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

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

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

NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REVISTA

Política editorial

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

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

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

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

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

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

Tipos y extensión de los artículos

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

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

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

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

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

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

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

- Casos clínicos que describan nuevos acontecimientos adversos a medicamentos, nuevas interacciones, efectos paradójicos, comportamientos farmacocinéticos

atípicos, evaluación de la efectividad de tratamientos o cualquier otro hallazgo «relevante» basado en un caso.

- Comentarios sobre una publicación previamente aparecida en la revista. Tendrán preferencia y se publicarán de forma más rápida las cartas que hagan referencia a artículos aparecidos en el número anterior.
- Comentarios sobre la línea editorial de la revista, el desarrollo de la especialidad, cuestiones relativas al sistema sanitario, a la investigación y al desarrollo de nuevos fármacos, o a noticias de actualidad científica, siempre que tengan un claro interés para la farmacia hospitalaria.

Extensión orientativa de los artículos

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

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

NORMAS DE PRESENTACIÓN

Aspectos formales del artículo

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

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

Recomendaciones para la publicación

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

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

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

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

Guías para la publicación de diseños específicos

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

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

Adherencia a recomendaciones éticas

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

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

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

PROCEDIMIENTO DE ENVÍO

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

Los artículos se introducirán en el sistema en varios archivos:

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

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

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

Primer documento

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

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

Debe figurar una traducción fidedigna del título al inglés.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Segundo documento (cuerpo del artículo)

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

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

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

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

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

Es recomendable incluir la siguiente información:

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

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

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

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

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

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

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

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

Tablas: Se presentarán en hojas aparte que incluirán:

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

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

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

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

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

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

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

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

Figuras

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

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

1. Artículo original o revisión:

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

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

2. Artículo original o revisión en suplemento:

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

3. Artículos pendientes de publicación:

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

4. Libros y monografías:

- Autor/es. Título. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.
- Waugh E. Retorno a Brideshead. 5ª ed. Barcelona: Tusquest editores; 2005.
- Girona Brumós L, coordinadora. Introducción a las interacciones farmacológicas. 1ª ed. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013.

5. Capítulo de libro:

- Autor/es. Título del capítulo. En: Director/es o Coordinador/es del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.
- Aldaz Pastor A, Porta Oltra B. Interacciones farmacológicas de la terapia oncológica. En: Girona Brumós L, coordinadora. Introducción a las interacciones farmacológicas. 1ª ed. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013. p. 132-83.

6. *Informe científico o técnico:*

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

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

7. *Tesis doctoral:*

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

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

8. *Documentos legales:*

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

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

9. *Material electrónico:*

Artículo original o revisión de revista digital:

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

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

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

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

Monografía en Internet:

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

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

Página Web:

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

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

Base de datos en Internet:

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

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



Farmacia HOSPITALARIA

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

Sumario

Volumen 39. Número 2.
Marzo-Abril 2015

Editorial

- 69 "Big Data"; aplicación y utilidad para el sistema sanitario
José Manuel Martínez Sesmero

Originales

- 71 Administración de medicamentos por vía subcutánea en cuidados paliativos
Carmen Matoses Chirivella, Francisco José Rodríguez Lucena, Gregorio Sanz Tamargo, Ana Cristina Murcia López, María Morante Hernández y Andrés Navarro Ruiz
- 80 Fármacos anti-TNF en colitis ulcerosa moderada-grave: comparación indirecta
M. Galván-Banqueri, M. D. Vega-Coca, M. A. Castillo-Muñoz, C. Beltrán Calvo y T. Molina López
- 92 Uso de ácido valproico en unidades de psiquiatría de estancia prolongada
M^a Teresa Martínez-Lazcano, Sara Esplá-González, Paola Herraiz-Robles, Pilar Hernández-Pérez, Raquel Chillerón-Cuenca y Emilio Pol-Yanguas
- 102 Diseño de un programa informático para la gestión de medicamentos en situaciones especiales en un servicio de farmacia hospitalaria
Marina Sánchez Cuervo, María Muñoz García, María Esther Gómez de Salazar López de Silanes, Teresa Bermejo Vicedo.
- 109 Adherencia en pacientes en tratamiento crónico: resultados del "Día de la Adherencia" del 2013
Olatz Ibarra Barrueta, Ramón Morillo Verdugo, Nuria Rudi Sola, José Manuel Ventura Cerdà y Herminia Navarro Aznárez

Artículo de opinión

- 114 Biosimilares, el camino ha comenzado
Alba Martos-Rosa, Juan Enrique Martínez-de la Plata, José Antonio Morales-Molina, Anna Fayet- Pérez y Pedro José Acosta-Robles

Cartas al director

- 118 Enfermedad pulmonar intersticial secundaria a esquema raltitrexed-oxaliplatino en carcinoma de colon; a propósito de un caso
Montserrat Carreres-Prieto, David López-Sisamón y Laura Layos-Romero

Sumario *(cont.)*

Volumen 39. Número 2.
Marzo-Abril 2015

- 120 Algunas preguntas sobre abiraterona, desayunos y dinero público
*Álvaro Moreno Gómez, Celia Abajo del Álamo, Miguel Ángel Catalá Pindado
y Mercedes Godoy Díez*
- 122 Uso de medicamentos en regímenes posológicos "off-label"
Roberto Lozano



Farmacia HOSPITALARIA

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

Contents

Volume 39. Number 2.
March-April 2015

Editorial

- 69 "Big Data"; application and use for the health system
José Manuel Martínez Seoamero

Originals

- 71 Subcutaneous drug administration in palliative care
Carmen Matoses Chirivella, Francisco José Rodríguez Lucena, Gregorio Sanz Tamargo, Ana Cristina Murcia López, María Morante Hernández and Andrés Navarro Ruiz
- 80 Indirect comparison for Anti-TNF drugs in moderate to severe ulcerative colitis
M. Galván-Banqueri, M. D. Vega-Coca, M. A. Castillo-Muñoz, C. Beltrán Calvo and T. Molina López
- 92 Use of valproic acid in long stay units of psychiatry
M^a Teresa Martínez-Lazcano, Sara Esplá-González, Paola Herraiz-Robles, Pilar Hernández-Pérez, Raquel Chillerón-Cuenca and Emilio Pol-Yanguas
- 102 Designing a software for drug management in special situations at a hospital's drug administration service
Marina Sánchez Cuervo, María Muñoz García, María Esther Gómez de Salazar López de Silanes, Teresa Bermejo Vicedo.
- 109 Adherence in patients with chronic treatment: data of "adherence day 2013"
Olatz Ibarra Barrueta, Ramón Morillo Verdugo, Nuria Rudi Sola, José Manuel Ventura Cerdá and Herminia Navarro Aznárez

Opinion article

- 114 Biosimilars, the journey has begun
Alba Martos-Rosa, Juan Enrique Martínez-de la Plata, José Antonio Morales-Molina, Anna Fayet- Pérez and Pedro José Acosta-Robles

Letters to the editor

- 118 Interstitial lung disease induced by raltitrexed-oxaliplatin based chemotherapy for colorectal cancer: a case report
Montserrat Carreres-Prieto, David López-Sisamón and Laura Layos-Romero

Contents *(cont.)*

Volume 39. Number 2.
March-April 2015

- 120 Some questions about abiraterone, breakfast and public funding
*Álvaro Moreno Gómez, Celia Abajo del Álamo, Miguel Ángel Catalá Pinedo
and Mercedes Godoy Díez*
- 122 Drug use in off-label dosage regimes
Roberto Lozano



EDITORIAL

“Big Data”; aplicación y utilidad para el sistema sanitario

José Manuel Martínez Sesmero

Dr. por la UCM y Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Toledo. España.

“Big Data”; aplicación y utilidad para el sistema sanitario

Empecemos definiendo de manera sencilla el anglicismo, aparentemente difuso, que conocemos como *Big Data*: se trata de aquel conjunto de datos que, por su tamaño ingente, sobrepasa la capacidad de ser gestionado por bases de datos de integración tradicionales. A pesar de que muchos autores consideran esta definición demasiado dispersa¹, si profundizamos en las características que componen el *Big Data*, existe un mayor grado de acuerdo en aducir que se fundamenta en el paradigma de la 3 “V” (volumen, variedad y velocidad)². El elevado volumen de datos (más de un *petabyte*) precisa nuevas técnicas de almacenamiento a gran escala y enfoques distintos para recuperar la información; la variedad de las fuentes de datos (texto, audio, vídeo, etc.) hace que las redes relacionales sencillas sean difícilmente aplicables; y por último, el incesante incremento con que se generan los datos, hace que la velocidad sea un parámetro clave en su manejo³. Según el *Massachusetts Institute of Technology* podríamos añadir una cuarta “V”, que hace referencia al valor aportado por estos grandes conjuntos de datos.

El análisis del *Big Data* ha abierto la puerta a una nueva era para la mejora en la prestación de servicios y solución de problemas en el ámbito de los sistemas sanitarios. La gran mayoría de los agentes que participan en las estructuras de los servicios de salud reconocen que el análisis del *Big Data* puede ofrecer nuevas posibilidades en la elaboración de modelos predictivos, patrones de comportamiento, el descubrimiento de nuevas necesidades, reducir riesgos, así como proveer servicios más personalizados, todo ello en tiempo real y teniendo en cuenta toda la información relevante.

El mejor cuidado de la salud, impulsado por el tratamiento global y sistemático de los datos, debiera plantearse desde tres perspectivas⁴: la individual de cada paciente, la de las comunidades de pacientes y, por último, la de la sociedad en su conjunto.

Individualmente, en el área de dispositivos médicos y de los cuidados domiciliarios se están desarrollando aplicaciones de monitorización remota de electrocardiograma, seguimiento de los datos de los sensores de dispositivos como marcapasos o desfibriladores implantados, que han logrado grandes avances en lo que respecta a la gestión y la prevención de rehospitalizaciones por tales pacientes⁵. Estas experiencias, a través de la utilización de datos de múltiples sensores, van encaminadas a ayudar a la vida independiente de las personas mayores, con un gran potencial para mejorar los procesos asistenciales complejos y facilitar un cuidado individualizado y eficiente para crónicos y ancianos bajo estas circunstancias.

En las comunidades de pacientes, los sujetos se influyen mutuamente, y parte de esta influencia hoy fluye a través de las redes sociales y en la web 2.0 (Facebook, Twitter, etc.). Este hecho es relevante tanto para aprovecharlo como instrumento encaminado a las cuestiones relacionadas con la salud, incluso como modelo para entender cómo los patrones de comportamiento pueden emerger o involucionar. Las redes sociales pueden ser aprovechadas directamente como una herramienta para ayudar a los pacientes a vivir más y con mejor calidad. Por ejemplo, ya existen varios servicios en línea dirigidos a los pacientes con condiciones específicas, para unirse a determinadas comunidades en las que se interrelacionan, intercambian información u opiniones, y ofrecer y recibir apoyo (por ejemplo

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmanuelms@sescam.jccm.es (Dr. José Manuel Martínez Sesmero).

<http://www.patientslikeme.com/>). Estas redes pueden convertirse en excelentes fuentes de datos si cada vez es más grande el número de pacientes que participan en ellas, y pueden ayudar a descubrir nuevos e inesperados patrones de salud o aspectos relacionados con la misma.

Una tercera área donde existe un claro potencial significativo para las grandes tecnologías de *Big Data*, desde un prisma más global, es la de gestión de enfermedades infecciosas. Las epidemias se extienden a través de personas y de los contactos persona-persona o por el entorno, y ello puede suponer un gran peligro para la sociedad, sobre todo en los países en vías de desarrollo. Sin embargo, debido a la gran movilidad de personas que se produce actualmente, esta idea ha de extenderse a los países con sistemas de salud más evolucionados. Por ejemplo, la Comisión Europea ha desarrollado el sistema "MediSys"⁶, una herramienta para escanear y buscar información con el objeto de reforzar la red de vigilancia de enfermedades transmisibles y la detección temprana de las actividades bioterroristas. A través del algoritmo de "MediSys" se pueden obtener noticias de última hora utilizando más de 20.000 artículos de Internet analizados al día y producidos por la *Europa Media Monitor*, que se pueden enviar a las personas clave, gestores, decisores, etc., por correo electrónico y SMS. Algunas instituciones sanitarias, e incluso autoridades en esta materia de determinados países, están potenciando el análisis del *Big Data* para resolver los problemas tradicionales de salud, como la reducción de los reingresos⁵, el aumento de la eficacia y eficiencia de la asistencia sanitaria, la mejora de la calidad de la atención, y las demandas de predicción para los servicios de salud.

En el ámbito de la farmacoterapia, la acumulación de datos sanitarios (clínicos, genéticos, etc.) que relacionan las estructuras químicas de sustancias a una enfermedad por su efecto terapéutico o adverso, ha permitido desarrollar modelos predictivos que asocian una estructura química con el efecto que tendría en humanos. Como muestra de ello, recientemente se ha publicado un estudio⁷ que incluye moléculas relacionadas con la etiología de 934 condiciones que amenazan la salud y se utilizan para tratar 835 enfermedades diferentes. En primer lugar, se identifican restos químicos que podrían estar asociados de forma independiente con cada efecto fenotípico. Con el uso de estos fragmentos, se construyen predictores precisos para aproximadamente 400 fenotipos clínicos, encontrando muchas estructuras relacionadas y responsables de estos efectos.

Existen varios factores que deben ser tenidos en cuenta a la hora de utilizar el análisis del *Big Data* en el ámbito sanitario⁸. En primer lugar, los nuevos componentes y relaciones entre los datos han de trabajar de forma sistemática y deben garantizar altas cotas de calidad, sólo así obtendremos resultados e informaciones útiles y valiosas para la comprensión de los diferentes contextos de los

estados de salud y pronosticar el futuro de la asistencia sanitaria. En segundo lugar, tenemos que manejar la información que genere el *Big Data* con cierto grado de prudencia, incluso después de las diferentes consideraciones estratégicas que se puedan plantear, ya que a pesar de que tenga mucho potencial para mejorar nuestra comprensión de los fenómenos asistenciales y fortalecer nuestra capacidad de predecir con cierto grado de exactitud el futuro, siempre se han de barajar otros aspectos coyunturales, ético-morales, etc. Por lo tanto, no tenemos que pensar en los resultados del análisis del *Big Data* como única fuente de información, por muy poderosa que fuera, ni tampoco se debe incurrir en ideas preconcebidas ni tendenciosas. En tercer lugar, se habrá de garantizar la seguridad y la protección de los datos, que en el caso del sector sanitario son de especial sensibilidad (datos de carácter personal relacionados con la salud, información clínica, datos genéticos, etc.) y que según la legislación vigente siempre habrán de ser preservados.

Finalmente, sería recomendable el estudio académico formal del análisis del *Big Data* para poder ampliar y validar la aplicación práctica del mismo, tanto en el ámbito de la asistencia hospitalaria y, desde luego, puertas afuera de su estructura (atención primaria, centros sociosanitarios, etc.). Dicho estudio debería centrarse en los criterios más significativos y objetivos que podamos disponer, tales como la eficacia, efectividad clínica y social, eficiencia, utilidad, para adoptar el análisis del *Big Data* en la práctica real como una herramienta más en la toma de decisiones.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

1. Y. Genovese and S. Prentice, "Pattern-based strategy: getting value from big data," Gartner Special Report G00214032, 2011.
2. The Big Data Research and Development Initiative, http://www.whitehouse.gov/sites/default/files/microsites/ostp/bigdata_press_release_final_2.pdf.
3. Merelli I, Pérez-Sánchez H, Gesing S, D'Agostino D. Managing, analysing, and integrating big data in medical bioinformatics: open problems and future perspectives. *Biomed Res Int*. 2014;2014:134023.
4. Grossglauser M, Saner H. Data-driven healthcare: from patterns to actions. *Eur J Prev Cardiol*. 2014 Nov;21(2 Suppl):14-7.
5. IBM. Reducing readmissions to improve care [Internet]. Armonk (NY): IBM; c2014 [cited at 2014 Oct 20]. Available from: <http://www-01.ibm.com/software/sg/industry/healthcare/pdf/setonCaseStudy.pdf>.
6. European Commission. Medical intelligence in Europe [Internet]. Brussels: European Commission; c2014 [cited at 2014 Oct 20]. Available from: http://ec.europa.eu/health/preparedness_response/generic_preparedness/planning/medical_intelligence_en.htm.
7. Duran-Frigola M, Rossell D, Aloy P. A chemo-centric view of human health and disease. *Nat Commun*. 2014 Dec 1;5:5676.
8. Song TM. Efficient utilization of big data on healthcare and welfare area. *Healthc Welf Forum* 2012;193:68-76.



ORIGINALES

Administración de medicamentos por vía subcutánea en cuidados paliativos

Carmen Matoses Chirivella¹, Francisco José Rodríguez Lucena¹, Gregorio Sanz Tamargo¹, Ana Cristina Murcia López¹, María Morante Hernández¹ y Andrés Navarro Ruiz¹

¹Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario de Elche. Alicante. España.

Resumen

Objetivo: Elaborar una guía que recopile toda la información disponible en la bibliografía para el personal sanitario sobre la administración de medicamentos por vía subcutánea en pacientes de cuidados paliativos de la Unidad de Hospitalización a Domicilio.

Método: Se diseña una tabla resumen de fármacos susceptibles de ser administrados por vía subcutánea en pacientes de cuidados paliativos mediante la revisión de los informes técnicos de los laboratorios fabricantes y de otra literatura publicada por organizaciones científicas, además de la búsqueda bibliográfica en Pubmed® y Micromedex®.

Resultados: Se han revisado 65 fármacos y se ha elaborado una guía de recomendaciones en función de si existe información de su administración por vía subcutánea o, si por el contrario, esta contraindicado su uso.

Conclusiones: Aunque mayoritariamente los laboratorios fabricantes no disponen de datos, la información recopilada en esta guía permitirá el manejo de la vía subcutánea de algunos de los medicamentos más utilizados en cuidados paliativos.

PALABRAS CLAVE

Medicamentos; Administración subcutánea; Cuidados paliativos

Farm Hosp. 2015;39(2):71-79

Subcutaneous drug administration in palliative care

Abstract

Objective: Develop a guide that compiles all the information available in the literature for healthcare staff on the administration of drugs subcutaneously in palliative care patients of the Hospital Unit of home.

Method: It is designed a summary table of drugs likely to be administered subcutaneously in palliative care patients through the revision of the technical reports of the manufacturers and other literature published by scientific organizations, in addition to the literature search on Pubmed® and Micromedex®.

Results: We have reviewed 65 drugs and a guide has been developed of recommendations depending on whether there is information of his administration by subcutaneous or, if on the contrary, its use is contraindicated.

Conclusions: Although mainly manufacturers laboratories do not have data, information collected in this guide will allow the management of the subcutaneous route of some of the most commonly used medications in palliative care.

KEYWORDS

Drugs; Subcutaneous; Palliative care

Farm Hosp. 2015;39(2):71-79

Introducción

La Unidad de Hospitalización a Domicilio (UHD) se caracteriza por proporcionar cuidados de complejidad equiparable a los dispensados en el hospital. Fue en 1995 cuando, en la Comunidad Valenciana se publica la Orden de 26 de mayo, que regula y da marco jurídico a las UHD¹. Con el aumento de la edad de la población, las

patologías oncológicas y las comorbilidades asociadas, la actividad de cuidados paliativos es una de las líneas básicas asistenciales de las UHD. Por otro lado, el Servicio de Farmacia de un hospital es un servicio general clínico, integrado funcional y jerárquicamente en el hospital. Entre sus diversas funciones, se encuentra la de establecer un sistema de información de medicamentos a pacientes y personal sanitario, de acuerdo a la Ley 29/2006 de Ga-

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: matoses_car@gva.es (Carmen Matoses Chirivella).

rantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios².

El control de la sintomatología mediante el uso de la vía subcutánea como alternativa a la vía oral es una de las estrategias de la labor asistencial de las UHD³. De hecho, la vía subcutánea es ampliamente utilizada en cuidados paliativos tanto en administración intermitente como en administración continua mediante infusores elastoméricos. A nivel general, los fármacos ideales para la administración subcutánea son los hidrosolubles, ya que presentan un bajo poder irritante y un menor riesgo de acumulación. Por otro lado, las sustancias lipófilas no podrán ser administradas por esta vía por ser muy irritantes y presentar riesgo de acumulación y precipitación.

El objetivo de esta revisión ha sido elaborar una guía que recopile toda la información disponible para el personal sanitario en la administración de medicamentos por vía subcutánea a los pacientes de cuidados paliativos de la UHD.

Métodos

El Servicio de Farmacia consensuó con el personal sanitario de la UHD que medicación era susceptible de administrarse por vía subcutánea a pacientes de cuidados paliativos. Tras elaborar la lista de medicamentos, todos ellos incluidos en la guía farmacoterapéutica del hospital, se buscó la información en las fichas técnicas de los laboratorios fabricantes⁴ y, en aquellos casos en los que no fue posible encontrar una respuesta se llevó a cabo una búsqueda en fuentes secundarias como Medline (a través de Pubmed⁵) con los siguientes criterios de búsqueda: *nombre genérico o DCI* (Denominación Común Internacional) y los términos "*subcutaneous administration*". También se utilizaron fuentes terciarias, como las bases de datos Micromedex⁶, y por último, se revisó la información de las guías de práctica clínica de administración de medicamentos publicadas en la web de diferentes organismos públicos, sociedades científicas o grupos de trabajo del ámbito sanitario⁷⁻¹². Entre las fuentes secundarias cabe destacar:

1. *Palliative-drugs.com*⁷. Página web que proporciona información independiente, indispensable para profesionales de la salud acerca de los medicamentos usados en cuidados paliativos. Incluye indicaciones no autorizadas y detalles acerca de la administración de múltiples medicamentos por infusión subcutánea continua.
2. *Guía clínica, vía subcutánea, usos y recomendaciones*⁸. Elaborada en el 2010 por la Consejería de Sanidad de la Junta de Extremadura. Dirigida a médicos y enfermeras de Atención primaria y especializada con responsabilidad frecuente en el manejo de pacientes en fase terminal.
3. *Palliative Care Guidelines*⁹. Página web sobre recomendaciones de uso de fármacos en cuidados palia-

tivos. Incluye dosis, vías de administración e indicaciones no autorizadas en ficha técnica.

4. *UpToDate*¹⁰. Recurso on-line de ayuda para la toma de decisiones clínicas asociado a la optimización de resultados en los pacientes, basada en la evidencia científica.
5. *Guidelines for the use of Subcutaneous Medications in Palliative Care*¹¹. Guía de práctica clínica sobre la utilización de la vía subcutánea en cuidados paliativos del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido.
6. *Sdrivers*¹². Base de datos para poder comprobar la estabilidad de una determinada mezcla. Ésta contempla combinaciones de medicamentos que pueden ser considerados para su uso en infusión subcutánea continua. Contiene 1.561 entradas, de las cuales 531 están referenciadas en la literatura, mientras que los otros registros son de mezclas que han sido utilizados en la práctica clínica.

Resultados

Se revisaron un total de 65 medicamentos y se clasificaron en tres grupos en función de su posibilidad de administrarse o no por vía subcutánea. La tabla 1 recoge la información de aquellos medicamentos (por principio activo) más utilizados en cuidados paliativos y que pueden administrarse por vía subcutánea, bien en bolo o en infusión continua, solos o mezclados con otros fármacos. Además esta tabla incluye el nombre comercial disponible en el hospital, la pauta posológica habitual por vía subcutánea y algunas recomendaciones de uso, como dosis equivalentes, efectos secundarios o normas para su correcta administración. La tabla 2 incluye otros medicamentos que también pueden administrarse por vía subcutánea pero de los que no existe suficiente información sobre su compatibilidad con otros fármacos ni sobre su estabilidad una vez diluido, por lo que se valorará su administración en bolo subcutáneo. Finalmente, la tabla 3 recoge aquellos medicamentos cuya bibliografía revisada recalca su imposibilidad de administrarse vía subcutánea.

Uno de los aspectos revisados más importantes es la mezcla de medicamentos en los infusores. Aunque no existen muchos estudios al respecto, en lo que concierne al tipo de medicamento y/o estabilidad en el tiempo, existen varias mezclas seguras, que combinan de dos a seis fármacos, aunque se recomienda no superar la mezcla de tres medicamentos por riesgo de inestabilidad y precipitación. Las combinaciones estables más habituales son la morfina, butilescopolamina y midazolam para la agonía y la morfina, butilescopolamina y haloperidol para el síndrome de oclusión intestinal.

A continuación detallamos los rangos de concentraciones más estables y el disolvente utilizado en diversas combinaciones de dos o tres medicamentos en infusores de perfusión subcutánea:

Tabla 1. Administración de fármacos por vía subcutánea

Principio activo Presentación comercial ^a	Indicación	Posología y Administración	Compatibilidad	Observaciones
BUTILBROMURO DE HIOSCINA (Bromuro de butilescopolamina) Buscapina amp 20mg/1ml	Estertores premortem Secreciones respiratorias Obstrucción intestinal Antiespasmódico (cólicos) Sialorrea	Dosis bolo: 20mg/1h (prn) Dosis infusión: 20-60mg/día Dosis máxima: 120mg/día ★ Infusión / bolo SC	Clonazepam Cloruro Mórfico Dexametasona Fentanilo Haloperidol Levomepromazina Metoclopramida Midazolam Otreótido Tramadol	<ul style="list-style-type: none"> ☑ En bolo directo, administrar sin diluir. Cuando se administre en jeringa, disolver con API. En infusión, se puede diluir con SSF 0,9% o G5%. - Vida media: 6-8h - Puede producir sequedad de boca. - No confundir con la presentación que contiene metamizol (Buscapina compositum®) pues la administración subcutánea está contraindicada.
CALCITONINA Calcitonina amp 100UI/1ml	Dolor por fracturas Enfermedad de Paget Hipercalcemia (cáncer) Pérdida masa ósea	Dosis: 100 UI/24h Dosis máxima: 400 UI/6-8h ★ Infusión / bolo SC	No mezclar	<ul style="list-style-type: none"> ☑ Preferible usarlo en infusión continua a dosis altas. - No tratamientos prolongados. - Puede producir reacciones inflamatorias en el lugar de inyección.
CEFTRIAXONA Ceftriaxona vial 1g (especialidad IM)	Antimicrobiano	Dosis: 1-2g/24h Dosis máxima: 4g/día ★ Bolo SC	No mezclar	<ul style="list-style-type: none"> ☑ Reconstituir el vial IM (lidocaína 1%) y diluir con 50- 100ml de SSF. Administrar en 10-20min, vigilando por si hay indicios de irritación o dolor en los primeros minutos. ☑ Si se administra como bolo diluir 1g en 3.5ml como mínimo. Si se administra en perfusión continua, la dilución mínima recomendada es de 20ml para 1g de ceftriaxona. - Las reacciones locales más frecuentes son enrojecimiento, hemorragia e induración.
CLONAZEPAM Rivotril amp 1mg/ml	Ansiolítico e hipnótico Convulsiones y mioclonías	Dosis bolo: 0.5-3mg (prn) Dosis máxima: 8mg/día ★ Infusión / bolo SC	Butilescopolamina Cloruro Mórfico Dexametasona Haloperidol Ketamina Levomepromazina Metadona Metoclopramida	<ul style="list-style-type: none"> - Equivalencia oral: subcutánea 1:1 - Los efectos secundarios pueden minimizarse comenzando con dosis bajas al acostarse.
CLORURO MÓRFICO Morfina 1% amp 10mg/1ml Morfina 2% vial 400mg/20ml	Dolor Disnea Tos Diarrea	Dosis: 0.5mg/kg/día (en 6 dosis cada 4 horas si es en bolo). Igual dosis parenteral + 1/3 de ésta. NO EXISTE LÍMITE DE DOSIS. ★ Infusión / bolo SC	Butilescopolamina Clonazepam Dexametasona Haloperidol Ketamina Levomepromazina Metoclopramida Midazolam Ondansetron Tramadol	<ul style="list-style-type: none"> - Vida media: 4 horas - Equivalencia oral: SC 2:1 o 3:1 (30mg morfina oral = 10-15mg morfina SC) - Puede producir prurito por dilatación de vasos sanguíneos al liberar histamina. Administrar 25mg de Hidrocortisona como tratamiento sintomático. - Concentraciones plasmáticas similares a la vía EV en 15 minutos.
Fotosensible				

Tabla 1 (cont.). Administración de fármacos por vía subcutánea

Principio activo Presentación comercial ^a	Indicación	Posología y Administración	Compatibilidad	Observaciones															
DEXAMETASONA Fortecortin amp 4mg/1ml Fortecortin amp 40mg/5ml <i>Fotosensible</i> <i>Contiene surfactos</i>	Dolor Disnea Astenia - Anorexia Vómitos Compresión medular Obstrucción intestinal	Dosis: 2-16mg/24h.	Cloruro mórfico Tramadol	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Incompatible con Midazolam y Haloperidol. Evitar mezclar con otros fármacos, es irritante y puede cristalizar al mezclarlo. Si fuese necesario utilizar un gran volumen de diluyente. ⊕ Administrar lentamente par evitar dolor, se prefiere la infusión SC. El tiempo de infusión del bolo es de 15 minutos. ⊕ Puede ser irritante, por ello diluir previamente con API o SSF. 															
DICLOFENACO Voltaren amp 30mg/1ml <i>Contiene sulfitos</i>	Dolor Fiebre	Dosis: 75-150mg/24h	No mezclar	<ul style="list-style-type: none"> - Misma dosis SC que dosis oral. - De acción prolongada y puede administrarse como dosis única diaria en bolo SC por la mañana, evitando el riesgo de insomnio y supresión adrenal. No dar más de 8mg en dosis única. 															
FENTANILO Fentanest amp 0,15mg/3ml <i>Fotosensible</i>	Dolor	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Infusión / bolo SC 		<ul style="list-style-type: none"> - Equivalencia morfina subcutánea a fentanilo SC: 100:1 (1000mcg) morfina SC/IV=10mcg fentanilo SC/IV <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Fentanilo Parche (mcg/h)</th> <th>Fentanilo Subcutáneo (mg/24h)</th> <th>Morfina Subcutánea (mg/24h)</th> <th>Morfina Oral (mg/24h)</th> <th>Oxicodona Subcutánea (mg/24h)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12,5</td> <td>300</td> <td>30</td> <td>60</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>25</td> <td>600</td> <td>60</td> <td>120</td> <td>60</td> </tr> </tbody> </table>	Fentanilo Parche (mcg/h)	Fentanilo Subcutáneo (mg/24h)	Morfina Subcutánea (mg/24h)	Morfina Oral (mg/24h)	Oxicodona Subcutánea (mg/24h)	12,5	300	30	60	30	25	600	60	120	60
Fentanilo Parche (mcg/h)	Fentanilo Subcutáneo (mg/24h)	Morfina Subcutánea (mg/24h)	Morfina Oral (mg/24h)	Oxicodona Subcutánea (mg/24h)															
12,5	300	30	60	30															
25	600	60	120	60															
FUROSEMIDA Seguril amp 20mg/2ml Seguril amp 250mg/25ml terminal <i>Fotosensible</i>	Diurético Hipo	Dosis infusión: 20-140mg/día	Butilescopolamina Dexametasona Haloperidol Ketamina Levomepromazina Metoclopramida Midazolam Ocreotido	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Sólo se puede administrar un máximo de 20mg en bolo debido a que la presentación comercial disponible es de 10mg/ml y el volumen máximo a inyectar en bolo es de 2ml. ⊕ Se ha empleado en combinación con metoclopramida y haloperidol o morfina y dexametasona, pero se prefiere no mezclar. 															
GRANISETRON Kytril amp 1mg/1ml Kytril amp 3mg/3ml	Náuseas y vómitos	Dosis: 3mg(prn) Dosis máxima: 9mg/día	No mezclar	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Infusión / bolo SC 															

Tabla 1 (cont.). Administración de fármacos por vía subcutánea

Principio activo Presentación comercial ^a	Indicación	Posología y Administración	Compatibilidad	Observaciones
HALOPERIDOL Haloperidol amp 5mg/1ml Fotosensible	Náuseas y vómitos Agitación, delirios Hipo	Dosis antiemético: 0.5-20mg/24h Dosis delirium: 1-20mg/día Dosis hipo: 1-3mg/día	Butilescopolamina* Clonazepam Cloruro Mórfico Ketamina Levomopromazina Metadona Metoclopramida Midazolam Ondansetron Oxicodona Tramadol	<ul style="list-style-type: none"> ⚠ Dilución con agua para inyección, el Haloperidol a concentraciones altas tiende a precipitar con SSF. * Precipita en dosis de: Haloperidol 15mg/día + Buscapina® 30mg/día. - Vida media larga: se puede administrar dosis única diaria en bolo. - Equivalencia haloperidol oral/subcutáneo: 1:1 - Alcanza concentraciones plasmáticas similares a la vía IV en 15 minutos.
KETAMINA Ketolar vial 50mg/10ml	Dolor agudo y crónico	Dosis: 0.125-0.3mg/kg/h	Se recomienda no mezclar. Es compatible con: - Fentanilo - Haloperidol - Levomepromazina - Metoclopramida	<ul style="list-style-type: none"> - Administrar bajo supervisión de un especialista, ya que produce efectos de tipo psicomimético (alucinaciones, sueños vividos, sensación de estar flotando,...) - Dosis IV = dosis subcutánea - Pueden aparecer efectos indeseables irritantes a nivel local.
KETOROLACO Droal amp 30mg/1ml	Dolor Fiebre	Dosis máxima: 90mg/24h	No mezclar con: - Haloperidol - Levopromazina - Midazolam - Morfina	<ul style="list-style-type: none"> ⚠ Administrar aparte por riesgo de precipitación. ⚠ No mantener la infusión continua más de tres semanas por riesgo de sangrado leve en el lugar de la punción. - AINE mejor tolerado por vía SC. - En pacientes ancianos aumenta su semivida y puede administrarse cada 12h en bolo SC.
LEVOMEPRIMAZINA Sinogan® amp 25mg/1ml	Delirio, agitación, ansiedad Náuseas y vómitos	Dosis: 25-300mg/24h	Se recomienda no mezclar.*	<ul style="list-style-type: none"> ⚠ Larga vida media, puede administrarse dosis única diaria en bolo SC. ⚠ Produce irritación en el punto de infusión, cambiar la vía frecuentemente y diluir siempre lo máximo posible con SSF. ⚠ Si se administra en dosis única, diluir al doble con SSF y en infusión continua, diluir al máximo volumen que permita la jeringa de infusión. * Algunos autores no desaconsejan mezclar con butilescopolamina, clonazepam, cloruro mórfico, fentanilo, ketamina, metadona, metoclopramida, midazolam, octreóido, ondansetron u oxicodona.
MEPERIDINA (Petidina) Dolantina amp 100mg/2ml	Dolor Pre-anestesia	25-100mg/2-4h ⚠ Bolo SC	No mezclar	<ul style="list-style-type: none"> ⚠ No precisa dilución. ⚠ Compatible a dosis bajas con ondansetron y metoclopramida.

Tabla 1 (cont.). Administración de fármacos por vía subcutánea

Principio activo Presentación comercial ^a	Indicación	Posología y Administración	Compatibilidad	Observaciones
METADONA Metasedin amp 10mg/1ml	Analgésico Dependencia opiáceos	Ver observaciones ★ Bolo SC	No mezclar	- Puede producir irritación, pero existen referencias de su uso vía SC. Para evitarla, rotar el punto de inserción o aumentar la dilución. Infusión continua mal tolerada. - Conversiones Fentanilo parenteral y Metadona parenteral: La relación de dosis es variable, realizar una vigilancia estricta del paciente para evitar sobre-dosificaciones o descontrol del dolor. Aplicando la relación directa metadona (mg/24h): fentanilo (mg/24h) de 4:1 (relación promedio en un rango entre 1,6:1 – 16:1). Esta conversión es conservadora, y precisa de la titulación de las dosis de metadona cada 24 h. - La administración parenteral de metadona puede iniciarse a los 60 minutos de haber suspendido la de fentanilo.
METOCLOPRAMIDA Primeran amp 10mg/2ml	Náuseas Vómitos de origen periférico Estasis gástrica por compresión tumoral Hipo	Dosis: 10-120mg/24h ★ Infusión / bolo SC	Butilescopolamina Cloruro Mórfico Metoclopramida Midazolam Tramadol	★ Se recomienda diluir mucho porque puede ser irritante, prefiriéndose diluir con SSF en lugar de API. ★ Alto riesgo de precipitación, recomendado administrarlo aparte. Si se opta por mezclarlo, hacer una dilución previa e introducir la metoclopramida en primer lugar. - La dosis oral, IV y subcutánea es la misma. Es necesario reducir un 50% la dosis en insuficiencia renal.
MIDAZOLAM Midazolam amp 5mg/5ml Midazolam amp 15mg/3ml Midazolam amp 50mg/10ml	Convulsiones Sedación Distrés respiratorio Hipo	Dosis: 2.5-60mg/24h ★ Infusión / bolo SC	Butilescopolamina Cloruro mórfico Fentanilo Haloperidol Ketamina Levomepromazina Metadona Metoclopramida Otreotido Ondansetrón Oxicodona Tramadol	★ Se recomienda utilizar la presentación 15mg/3ml para administrar el mínimo volumen posible. - Convulsiones: 10 mg, si no cede se puede repetir. - Sedación: bolo inicial de 15 mg, después dosis individualizada.
OCTREOTIDO Otreotido amp 0,1mg/1ml <i>Fotosensible</i>	Vómitos incoercibles por obstrucción intestinal Fístulas	Dosis: 300-900 mcg/24h ★ Infusión / bolo SC	No mezclar	- Biodisponibilidad por vía SC del 100%. - No mezclar con corticoides.
OMEPRAZOL Omeprazol vial 40mg	Dispepsia	Dosis: 40mg/24h ★ Infusión SC	No mezclar	★ Disolver en 100ml de SSF y pasar en perfusión SC durante 3 ó 4 horas en una única dosis diaria.

Tabla 1 (cont.). Administración de fármacos por vía subcutánea

Principio activo Presentación comercial ^a	Indicación	Posología y Administración	Compatibilidad	Observaciones
ONDANSETRON Yatrox® amp 4mg/2ml	Náuseas, vómitos	Dosis: 8-24mg/24h	Cloruro mófco Dexametasona Meperidina Metoclopramida Ranitidina	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Pude utilizarse en solitario o en infusor. ✦ No mezclar con tramadol (es antagonista del mismo)
RANITIDINA Ranitidina amp 50mg/2ml	Dispepsia	Dosis bolo: 50mg/8h Dosis infusión: 150-200mg/24h ✦ Infusión / bolo SC	No mezclar	<ul style="list-style-type: none"> ✦ No se recomienda su mezcla con morfina, levomepromazina, haloperidol ni midazolam.
TRAMADOL Adolonta amp 100mg/2ml	Dolor	Dosis: 50-400mg/24h ✦ Infusión / bolo SC	Buscapina Dexametasona Morfina Midazolam Haloperidol Metoclopramida	

^a (presentación comercial disponible en el hospital); amp (ampolla); API (agua para inyección); g (gramo); G5% (glucosa 5%); h (hora); IV (intravenoso); mcg (microgramo); mg (miligramo); ml (mililitro); prn (pro re nata, si precisa); SC (subcutánea); SSF (cloruro sódico 0.9%).

Cuando sea administre un medicamento único, éste se diluirá preferentemente con agua para inyección. Exceptuando: Dexametasona (Cloruro sódico 0.9%), Ketamina (Cloruro sódico 0.9% o Glucosa 5%), Ketorolaco (Cloruro sódico 0.9% o Glucosa 5%), Levomepromazina (Cloruro sódico 0.9%) y Octreótido (Cloruro sódico 0.9%)

Tabla 2. Otros fármacos que pueden administrarse por vía subcutánea

Principio activo	Presentación comercial ^a
ADRENALINA	Adrenalina amp 1mg/1ml
AMPICILINA	Gobemicina vial 1g <i>Administrar 1g diluido en 50ml de SSF en 20 minutos</i>
ATROPINA	Atropina amp 1mg/1ml
BUPIVACAINA	Bupivacaina Braun 0,5% amp 10ml
BUPRENORFINA	Buprex amp 0,3mg/1ml
CEFEPIME	Cefepime vial 1g <i>Administrar 1g diluido en 50ml de G5% en 30 minutos en bomba de infusión subcutánea en palomilla de 23g.</i> <i>Reacciones locales en el punto de inyección (inflamación leve con eritema y dolor durante la infusión que desaparecen rápidamente.</i>
CIANOCOBALAMINA (Vitamina B12)	Optovite B12 amp 1000mcg/2ml <i>Administración SC profunda</i>
DEXCLORFENIRAMINA	Polaramine amp 5mg/1ml
EFEDRINA	Efedrina amp 50mg/1ml
ERTAPENEM	Invanz vial 1g
HIDROCORTISONA	Actocortina 100mg vial
NALOXONA	Naloxona Braun amp 0,4mg/1ml
PIRODIXINA (Vitamina B6)	Benadon amp 300mg/2ml
SALBUTAMOL	Ventolin amp 0,5mg/1ml
TEICOPLANINA	
TOBRAMICINA	Tobragobens vial 100mg <i>Administrar 100mg diluidos en 50ml de SSF en 20 minutos</i>

^a(presentación comercial disponible en el hospital); amp (ampolla); g (gramo); G (gauge); G5% (glucosa 5%); mg (miligramo); ml (mililitro); SC (subcutánea); SSF (cloruro sódico 0.9%).

- Dexametasona (0.33-3.33mg/ml) y tramadol (8.33-33.33mg/ml). Disolvente: cloruro sódico 0.9%¹³.
- Butilescopolamina (3.33-6.67mg/ml) y morfina (1.67-10mg/ml). Disolvente: cloruro sódico 0.9%¹⁴.
- Butilescopolamina (2.5-10mg/ml) y haloperidol (0.3125-1.25mg/ml). Disolvente: cloruro sódico 0.9%¹⁵.
- Morfina (0.2-18mg/ml) y haloperidol (0.02-0.2mg/ml). Disolvente: cloruro sódico 0.9%¹⁶.
- Morfina (1.67-10mg/ml), haloperidol (0.417-0.625mg/ml) y butilescopolamina (5.0-6.67mg/ml). Disolvente: cloruro sódico 0.9%¹⁷.

Tabla 3. Fármacos que nunca deben administrarse por vía subcutánea

Principio activo	Presentación comercial ^a
ADENOSINA	Adenocor amp 6mg/2ml
AMIODARONA	Trangorex amp150mg/3ml
ANTIBIÓTICOS	
<i>No se deben administrar por vía SC excepto Ampicilina, Cefepime, Ceftriaxona, Ertapenem, Teicoplanina y Tobramicina. Otros antibióticos pueden causar necrosis tisular.</i>	
ANTIÉPILEPTICOS	
BACLOFENO	Lioresal amp 0,05mg/1ml
BIPERIDENO	Akineton amp 5mg/1ml
CLOMIPRAMINA	Anafranil amp 25mg/2ml
CLORAZEPATO DIPOTÁSICO	Tranxilium vial 50mg + amp 2,5ml
CLORPROMAZINA	Largactil amp 25mg/5ml
<i>Puede causar necrosis grasa en el punto de infusión con cierta frecuencia. Por lo tanto, sólo se administraría en infusión continua entre 10 y 20mg/24h para el control del hipo.</i>	
DIAZEPAM	Valium amp 10mg/2ml
<i>Tiene un excipiente oleoso que impide su correcta absorción. Puede causar necrosis tisular.</i>	
DIGOXINA	Digoxina amp 0.50mg/2ml
DOPAMINA	Dopamina amp 200mg/5ml
FENOBARBITAL	Luminal amp 200mg/1ml
FITOMENADIONA (Vitamina K)	Konakion amp 10mg/1ml
FLUMAZENILO	Flumazenilo amp 0,5mg/5ml
ISONIAZIDA	Cemidon amp 300mg/5ml
LIDOCAÍNA	Lidocaína amp
METAMIZOL	Nolotil amp 2g/10ml
<i>No administrar por vía SC debido a su elevado poder irritante local.</i>	
NITROGLICERINA	Solinitrina amp 5mg/5ml
PARACETAMOL	Perfalgan solución 1g/100ml
PROPAFENONA	Rytmonorm amp 70mg/20ml
SULPIRIDA	Dogmatil amp 100mg/2ml
TEOFILINA	Eufilina venosa 200mg/10ml
TIAPRIDA	Tiaprizal amp 100mg/2ml
TIAMINA (Vitamina B1)	Benerva amp 100mg/1ml
VALPROATO	Depakine vial 400mg + amp 4ml
VERAPAMILO	Manidon amp 5mg/2ml

^a(presentación comercial disponible en el hospital); amp (ampolla); g (gramo); h (hora); mg (miligramo); ml (miligramo); SC (subcutánea).

- Tramadol (8.8-33.3mg/ml), haloperidol (0.208-0.624mg/ml) y butilescopolamina (3.33-6.67mg/ml). Disolvente: cloruro sódico 0.9%¹⁸.
- Haloperidol (0.2ml/ml y 0.8mg/ml), butilescopolamina (1.2mg/ml) y midazolam (1.2mg/ml). Disolvente: glucosa 5%¹⁹.

Discusión

Tras la realización de esta exhaustiva revisión, hemos evidenciado que aunque la utilización de la vía subcutánea en cuidados paliativos es una práctica clínica muy extendida, la información proporcionada en la mayoría de los medicamentos utilizados (analgésicos, ansiolíticos, corticoides, diuréticos, antieméticos, antiinflamatorios, antitérmicos, etc) por los laboratorios fabricantes no incluye datos sobre la posibilidad de su administración subcutánea, por lo que, *a priori*, la administración por esta vía no está aprobada por la Agencia Española del Medicamento. Además, la experiencia clínica en la utilización de la vía subcutánea de determinados medicamentos, como los antibióticos, es escasa, y existen pocos estudios fiables de estabilidad y compatibilidad que avalen el uso de mezclas binarias o de más fármacos.

Partiendo de esta premisa, la búsqueda bibliográfica ha sido clave para elaborar una guía de administración de medicamentos por vía subcutánea fiable. La falta de ensayos clínicos en este sentido, ha derivado en la revisión de fuentes secundarias tanto nacionales como internacionales y buscadores de internet. Son muchas las organizaciones científicas y grupos de expertos que han elaborado listas de fármacos utilizados en pacientes terminales que pueden administrarse por vía subcutánea, por tanto, al elaborar esta guía hemos intentado recopilar y contrastar toda la información revisada, resumiéndola en esta guía de consulta rápida para el personal sanitario.

Bibliografía

1. Orden de 26 de mayo de 1995, de la Conselleria de Sanitat i Consum, por la que se crean las unidades de hospitalización a domicilio en los hospitales del Servicio Valenciano de Salud. DOGV núm 2.527, 6 diciembre 1995.
2. Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios. BOE núm. 178, de 27 de julio de 2006.
3. Jiménez AM, Royuela L, Aramburu I, Losa G, Montejo I. La vía subcutánea; alternativa eficaz en atención Primaria. XIII Jornadas de Residentes de la SVMFIC. fml. 2011;15 Supl 3:33p.
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/fichas_Tecnicas.do?metodo=detalleForm.
5. PubMed Help [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2005-. PubMed Help. [acceso 1 Mar 2013]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez>
6. Thomson Micromedex. [acceso 1 Mar 2013]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/deepinkaccess?SearchTerm=TEST>.

7. Palliative –drugs.com.[acceso 20 Ago 2013]. Disponible en: www.palliativedrugs.com.
8. Ruíz Márquez MP, Cuervo Pinna MA, Sánchez Correas MA, Sánchez Posada R, Varillas López MP, Hernández García P et al, en representación del Observatorio Regional de Cuidados Paliativos de Extremadura (Junta de Extremadura, Servicio Extremeño de Salud - FundeSalud). Guía Clínica. Uso y recomendaciones de la Vía Subcutánea en Cuidados Paliativos. Diciembre 2010.
9. Palliative Care Guidelines [acceso 20 Ago 2013]. Disponible en: www.waitematadhb.govt.nz/HealthProfessionals/PalliativeCare-Guidelines.aspx.
10. UpToDate [acceso 20 Ago 2013]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>.
11. Guidelines for de use of Subcutaneous Medications in Palliative Care. NHS. Servicio Nacional de Salud del Reino Unido. December 2009. Disponible en: <http://www.nhslanarkshire.org.uk/Service/PalliativeCare/Documents>.
12. Palliative Care Matters. Base de datos Sdrivers. [acceso 30 Nov 2013]. Disponible en: <http://www.pallcare.info/mod.php?mod=s-drivers&dop=searchform>.
13. Negro S, Salama A, Sánchez Y, Azuara ML, Barcia E. Compatibility and stability of tramadol and dexamethasone in solution and its use in terminally ill patients. *J Clin Pharm Ther*. 2007;32(5):441-44.
14. Barcia E, Reyes R, Azuara ML, Sanchez, Negro S. Stability and compatibility of binary mixture of morphine hydrochloride with hyoscine-n-butyl bromide. *Support Care Cancer*. 2005;13(4):239-245.
15. Barcia E, Reyes R, Azuara L, Sánchez Y, Negro S. Compatibility of haloperidol and hyoscine-N-butyl bromide in mixtures for subcutaneous infusion to cancer patients in palliative care. *Support Care Cancer*. 2003;11(2):107-13.
16. Trittler R, Müller S, Esteban M. Morphin-Haloperidol-Mischungen in PCA-Pumpen - Kompatibel?Poster 17; 34. Wissenschaftlicher Kongress der ADKA, Darmstadt 05. Juni 2009; trittler@apo1.ukl.uni-freiburg.de.
17. Negro S, Reyes R, Azuara L, Sánchez Y, Barcia E. Morphine, haloperidol and hyoscine N-butyl bromide combined in s.c. infusión solutions: compatibility and stability. Evaluation in terminal oncology patients. *Int J Pharm*. 2006;307(2):278-84.
18. Negro S, Martín A, Azuara L, Sánchez Y, Barcia E. Compatibility and stability of ternary admixtures of tramadol, Haloperidol, and hyoscine N-butyl bromide: retrospective clinical evaluation. *Journal of Palliative Medicine*. 2010;13(3):273-277.
19. González-Valdivieso J, Carril Avilés M, Jiménez Torres NV y colaboradores. Estabilidad de Haloperidol-Butilescopolamina-Midazolam en Sistemas de Infusión Continua de 24 Horas. *Med Pal*. 2009;16(2):78-83.



ORIGINALES

Indirect comparison for Anti-TNF drugs in moderate to severe ulcerative colitis

M. Galván-Banqueri¹, M. D. Vega-Coca¹, M. A. Castillo-Muñoz¹, C. Beltrán Calvo¹ and T. Molina López¹

¹Andalusian Agency for Health Technology Assessment. Seville. Spain.

Abstract

Objective: To compare the relative efficacy of infliximab, adalimumab and golimumab through adjusted indirect treatment comparisons (ITCs).

Methods: An exhaustive search was performed until October 2013. Databases consulted were MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library, the Centre for Reviews and Dissemination and the Web of Science. Randomized control trials (RCTs) comparing the efficacy of infliximab, adalimumab or golimumab versus placebo, in terms of clinical remission, clinical response and mucosal healing, were included. In the case that more than one RCT fulfilled the inclusion criteria for the same drug, a meta-analysis was undertaken using a fixed effects model. ITCs were carried out using the method proposed by Bucher et al.

Results: 6 RCTs published in 5 papers were included: 2 for infliximab (ACT 1 and ACT 2), 2 for adalimumab (ULTRA 1 y ULTRA 2) and 2 for golimumab (PURSUIT-SC y PURSUIT-M). In these RTCs, each biological agent was superior in efficacy to placebo. The results of the adjusted ITC are the following. In relation to the clinical remission, in the induction and maintenance period, there are no statistically significant differences between the three anti-TNF drugs. In relation to the clinical response and mucosal healing, in the induction period, there are statistically significant differences between infliximab and adalimumab.

Conclusion: In view of the results obtained, infliximab, adalimumab and golimumab appear to be similarly effective the-

Fármacos anti-TNF en colitis ulcerosa moderada-grave: comparación indirecta

Resumen

Objetivo: Comparar la eficacia relativa de infliximab, adalimumab y golimumab mediante comparaciones indirectas (CI) ajustadas.

Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica que abarcó hasta Octubre 2013. Las bases de datos consultadas fueron: MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library, the Centre for Reviews and Dissemination y the Web of Science. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que compararan la eficacia de infliximab, adalimumab o golimumab frente a placebo en términos de remisión clínica, respuesta clínica y curación de la mucosa. En el caso de que se incluyera más de un ECA para un mismo fármaco se llevó a cabo un metanálisis utilizado el modelo de efectos fijos. Las CI se realizaron utilizando el método de *Butcher et al.*

Resultados: Se incluyeron 6 ECA publicados en 5 artículos: 2 para infliximab (ACT 1 y ACT 2), 2 para adalimumab (ULTRA 1 y ULTRA 2) y 2 para golimumab (PURSUIT-SC y PURSUIT-M). Los tres agentes biológicos presentaron mayor eficacia que placebo. Los resultados de las CI fueron los siguientes: en relación a la remisión clínica, en el período de inducción y en el período de mantenimiento, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tres fármacos anti-TNF. En relación a la respuesta clínica y a la curación de la mucosa, en el período de

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mercedesgalvanbanqueri@gmail.com (Mercedes Galván Banqueri).

therapeutic alternatives. Therefore, other considerations such as safety, tolerance and cost-effectiveness should be taken into account in order to select the most appropriate treatment.

KEYWORDS

Anti-TNF; Ulcerative colitis; Infliximab; Adalimumab; Golimumab; Indirect treatment comparisons

Farm Hosp. 2015;39(2):80-91

Introduction

Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory bowel disease of multifactorial aetiology that mainly affects the colon. It has a relapsing-remitting pattern. It could be classified in function of its extension in ulcerative proctitis, left sided colitis or extensive colitis; and in function of its severity in colitis in remission, mild, moderate or severe colitis¹.

Symptoms of active disease or relapse include bloody diarrhoea, an urgent need to defecate and abdominal pain².

The incidence in Europe is estimated at 1.5 to 20.3 cases per 100,000 person-years³. Disease onset can occur at any age, with a peak incidence between 15 and 25 years and a second smaller between 55 and 65 years².

Current medical approaches focus on treating active disease to address symptoms, to improve quality of life, and thereafter to maintain remission. The treatment chosen for active disease is likely to depend on clinical severity, extent of disease and the patient's preference, and may include the use of aminosalicylates, corticosteroids or biological drugs. Surgery may be considered as emergency treatment for severe ulcerative colitis that does not respond to drug treatment^{2,4}.

Currently, three anti-TNF (tumour necrosis factor) drugs have been authorized by the European Medicines Agency (EMA) with the following indication: *treatment of moderately to severely active ulcerative colitis in adult patients who have had an inadequate response to conventional therapy including corticosteroids and 6-mercaptopurine or azathioprine, or who are intolerant to or have medical contraindications for such therapies*^{5,6,7}.

To ensure the rational use of these drugs in clinical practice, aspects such as the efficacy, safety and cost-effectiveness of each drug must be evaluated. No direct head-to-head clinical trials have evaluated the superiority or non-inferiority of these drugs. Given the lack of head-to-head trials comparing biologic agents, indirect treatment comparisons (ITCs) were carried out to explore the relative efficacy of these drugs.

inducción hay diferencias estadísticamente significativas entre infliximab y adalimumab.

Conclusiones: En base a los resultados obtenidos (eficacia similar), infliximab, adalimumab y golimumab parecen ser alternativas terapéuticas. Así, otras consideraciones como la seguridad, la tolerancia y el coste-efectividad deben considerarse a la hora de seleccionar el tratamiento más adecuado.

PALABRAS CLAVE

Anti-TNF; Colitis ulcerosa; Infliximab; Adalimumab; Golimumab; Comparaciones indirectas

Farm Hosp. 2015;39(2):80-91

ITCs are relatively new approaches to evaluate the relative treatment effect when two or more interventions have not been compared directly.

An adjusted indirect comparison is an indirect comparison of different treatments adjusted according to the results of their direct comparison with a common control, so that the strength of the randomised trials is preserved. Empirical evidence indicates that results of adjusted indirect comparison are usually, but not always, consistent with the results of direct comparison. Basic assumptions underlying indirect comparisons include a homogeneity assumption for standard meta-analysis, and similarity assumption for adjusted indirect comparison⁸.

These approaches are being increasingly used by health technology assessment (HTA) agencies⁹ as new and existing drugs must be placed within the context of all available evidence for technology appraisals.

The main objective of this study was to compare the relative efficacy of infliximab, adalimumab and golimumab through adjusted indirect comparisons.

Material and methods

A systematic review was carried out to identify relevant studies published between 2005 (when the first trial about the first anti-TNF drug, infliximab, was published) and October 2013. The electronic search was performed by an information specialist in referential sources. Databases consulted were MEDLINE (through OVID), EMBASE, the Cochrane Library, the databases of the Center for Reviews and Dissemination (CRD) and the Web of Science (WOS). Also, Pubmed was revised in order to detect papers not included in MEDLINE (OVID) yet. The search strategies used in the main databases are shown in table 1.

Grey literature was obtained by searching the web sites of the EMA and HTA agencies. Unpublished data were not included in this review.

Studies were chosen for inclusion in the review based on the criteria outlined below:

- Population: adult patients naïve to biological drugs with moderate to severe ulcerative colitis.

- Intervention: infliximab, adalimumab or golimumab.
- Comparator: other anti-TNF-drug (direct comparison between the aforementioned interventions), or placebo.
- Outcomes: clinical remission, clinical response and mucosal healing.
- Study design: randomized controlled trials (RCTs).

Selection, critical appraisal, data extraction, qualitative and quantitative synthesis of the evaluated studies

were independently undertaken by two researchers. Any discrepancies between the reviewers were resolved by a third independent reviewer.

The quality of the evidence of the included studies was assessed by the section A of the Critical Appraisal Skills Programme (CASP)¹⁰.

Heterogeneity of included studies was assessed with respect to the trial design and patient populations. For drugs with more than one study, a traditional meta-analysis of the efficacy data was performed, using a

Table 1. Search strategy.

MEDLINE	EMBASE	WOS
<ol style="list-style-type: none"> 1. *inflammatory bowel diseases/ or *colitis, ulcerative/ 2. ((colitis and (ulcerati* or ulcero* or mucosal)) or ((procto?colitis or coloproctitis) and ulcerati*) or ((chronic adj3 colon) and (ulcerati* or ulcero*))).ti,ab. 3. (chronic and colon and inflammat*).ti,ab. 4. 1 or 2 or 3 5. *Tumor Necrosis Factor-alpha/ad, ae, ag, ai, ct, de, im, tu 6. exp Antibodies, Monoclonal/ad, ae, ct, de, im, tu 7. Anti-Inflammatory Agents/tu 8. Gastrointestinal Agents/tu 9. 5 or 6 or 7 or 8 10. ((anti?bod* adj3 monoclonal) or (anti?bod* adj3 single?done) or (immunologic adj2 factor?) or (digestant* or ((gastric or gastrointestin*) adj2 (agent? or Drug?))) or (inflammation or anti?inflammator*) or ((tumo?r adj3 necros*) or tnf?alpha or "tnf")).ti,ab. 11. (((drug? or pharmaco*) adj3 (treatment? or therap*)) or (pharmaco* adj3 management)).ti,ab. 12. ((anti?bod* adj3 monoclonal) or (anti?bod* adj3 single?done) or (immunologic adj2 factor?) or ((tumo?r adj3 necros*) or tnf?alpha or "tnf")).ti,ab. 13. (((advers* or drug) adj2 effect?) or immunolog* or contra?indicat*).ti,ab. 14. (10 and 11) or (12 and 13) 15. (infliximab or adalimumab or golimumab).mp. 16. 9 or 14 or 15 17. 4 and 16 18. (letter or "case report*" or "historical article*" or (comment or editorial or in vitro or news)).pt. 19. ("reference list" or bibliography* or "hand search*" or "relevant journal*" or (manual adj1 search*) or "selection criteria" or "study selection*").mp. 20. 18 or 19 21. humans/ or (animals/ and humans/) 22. 17 and 21 23. limit 22 to (clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or clinical trial or randomized controlled trial) 24. 23 not 20 25. limit 24 to (english or spanish) 26. limit 25 to yr="2005 -Current" 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 'ulcerative colitis'/mj OR 'enteritis'/de 2. colitis:ab,ti AND (ulcerati*:ab,ti OR ulcero*:ab,ti OR mucosal:ab,ti) OR (procto\$colitis:ab,ti OR coloproctitis:ab,ti AND ulcerati*:ab,ti) OR ((chronic NEAR/3 colon):ab,ti AND (ulcerati*:ab,ti OR ulcero*:ab,ti)) OR (chronic NEAR/3 colon):ab,ti OR (ulcerati*:ab,ti OR ulcero*:ab,ti) AND (chronic:ab,ti OR colon:ab,ti AND inflammat*:ab,ti) 3. #1 OR #2 4. 'infliximab'/exp OR 'adalimumab'/exp OR 'golimumab'/exp 5. infliximab OR adalimumab OR golimumab 6. #4 OR #5 7. #3 AND #6 8. 7 NOT [medline]/lim 9. #8 AND ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'short survey'/it) 10. #8 NOT #9 11. #10 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) 12. #11 AND 'human'/de AND (2005:py OR 2006:py OR 2007:py OR 2008:py OR 2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py) AND ('clinical trial'/de OR 'clinical trial (topic)'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial (topic)'/de OR 'phase 3 clinical trial (topic)'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. TI=(colitis AND (ulcerati* OR ulcero* OR mucosal) OR (procto\$colitis OR coloproctitis AND ulcerati*)) OR ((chronic NEAR/3 colon) AND (ulcerati* OR ulcero*)) OR (chronic AND colon AND inflammat*) OR TS=(colitis AND (ulcerati* OR ulcero* OR mucosal) OR (procto\$colitis OR coloproctitis AND ulcerati*)) OR ((chronic NEAR/3 colon) AND (ulcerati* OR ulcero*)) OR (chronic AND colon AND inflammat*) 2. TI=(infliximab OR adalimumab OR golimumab) OR TS=(infliximab OR adalimumab OR golimumab) 3. TI=((drug\$ OR pharmaco*) NEAR/3 (treatment\$ OR therap*)) OR (pharmaco* NEAR/3 management) OR TS=((drug\$ OR pharmaco*) NEAR/3 (treatment\$ OR therap*)) OR (pharmaco* NEAR/3 management) 4. ((#3 AND #2 AND #1)) 5. (#4) AND Language=(English OR Spanish) AND Document Types=(Article OR Review) 6. TI=(clinical trial OR controlled clinical trial OR randomized controlled trial OR single blind procedure OR double blind procedure OR crossover procedure OR placebo OR random* OR placebo OR blind* OR trial) OR TS=(clinical trial OR controlled clinical trial OR randomized controlled trial OR randomization OR single blind procedure OR double blind procedure OR crossover procedure OR placebo OR random* OR placebo OR blind* OR trial) 7. #6 AND #5 8. #7 Databases=SCI-EXPANDED Timespan=2011-2013

fixed-effect model, in the absence of heterogeneity, and the inverse variance method. Analyses were conducted using Epidat version 4.0¹¹.

Both clinical similarity and methodological similarity should be considered in adjusted indirect comparison. If the trial similarity assumption is not fulfilled, estimates from adjusted indirect comparisons will be invalid and misleading or should be interpreted cautiously.

Finally, adjusted ITCs were conducted based on the relative effects of each biological drug against a common comparator (placebo), following the method proposed by Butcher et al¹². For the calculation of the risk ratio (RR) (95% CI), the software CIT, developed by the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), was used¹³.

Results

A total of 288 citations were found. 6 RCTs published in 5 papers were included: 2 for infliximab (ACT 1 and ACT 2)⁴, 2 for adalimumab (ULTRA 1 y ULTRA 2)^{14,15} and 2 for golimumab (PURSUIT-SC y PURSUIT-M)^{16,17}. The flow diagram illustrates the way in which the trials were selected (Fig. 1).

The quality of the included studies, based on CASP checklist, is detailed in table 2. All of them were of high quality (score 6 out of 6).

Rutgeerts et al reported the results of 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trials (ACT 1 and ACT 2) which evaluated the efficacy of infliximab for induction and maintenance therapy in adults with ulcerative colitis⁵. 364 patients were included in each trial. Patients were followed for 54 weeks and 30 weeks in ACT 1 and ACT 2 studies, respectively. The primary endpoint was clinical response at week 8 in both cases.

For adalimumab, 2 randomized, double-blind and placebo controlled trials were included, ULTRA 1 and ULTRA 2^{14,15}. The ULTRA 1 study evaluated the efficacy of two dosing regimens of adalimumab in the induction period. A total of 390 patients were included and the primary endpoint was clinical remission at week 8. Moreover, in the ULTRA 2 study, the efficacy of adalimumab in the maintenance period was evaluated. A total of 494 patients were included. However, the subset of patients naïve to biological drugs (the study population in this review) was 295, as patients previously treated with biological agents could be included in the study. The primary end point was clinical remission at weeks 8 and 52.

PURSUIT-SC and PURSUIT-M trials assessed the efficacy of golimumab in the induction and maintenance period, respectively^{16,17}. PURSUIT-SC integrated data from phase II and III trials. For phase III, a total of 771 patients, followed for 6 weeks, were included. The primary en-

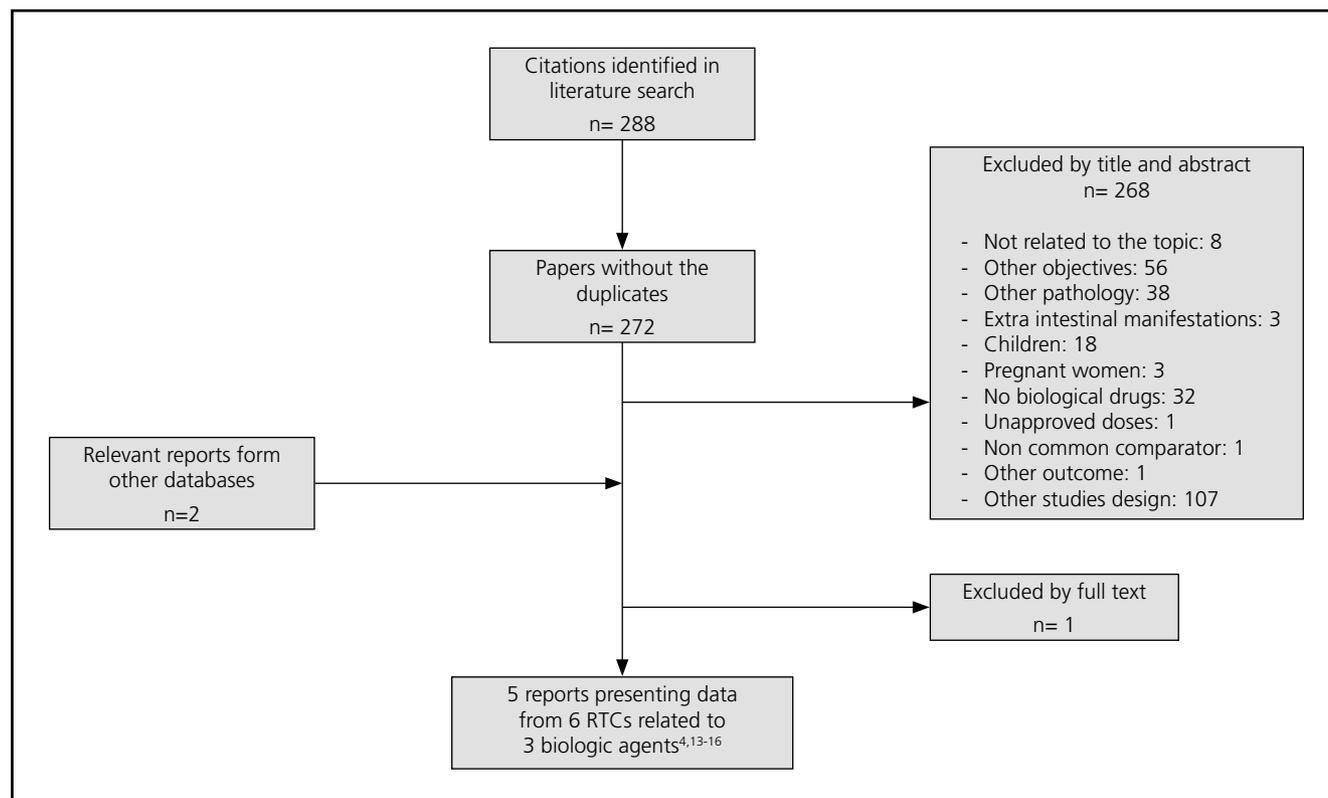


Figure 1. Literature flowchart for inclusion and exclusion of studies.

point was clinical response at week 6. PURSUIT-M included 464 patients and the primary endpoint was clinical sustained response through week 54.

Patients baseline characteristics are showed in table 3.

In order to asses the relative efficacy of the biologic drugs in the induction and maintenance periods, relevant and common clinical endpoint in the studies for the three drugs were selected: clinical remission, clinical response and mucosal healing, measured in the 6-8 (induction) and 52-54 (maintenance) weeks.

The efficacy results for the endpoints clinical remission, clinical response and mucosal healing of each clinical trial included are listed in tables 4 and 5, for the induction and maintenance periods, respectively.

The results of the adjusted ITCs (table 6) for the selected outcomes (clinical remission, clinical response and mucosal healing) revealed that:

In the induction period, there were no statistically significant differences between the 3 drugs in terms of clinical remission. In relation to the efficacy endpoints clinical response and mucosal healing, statistically significant differences were observed between infliximab and adalimumab.

In the maintenance period, there were no statistically significant differences between the 3 drugs in terms of clinical remission, clinical response and mucosal healing.

Discussion

In the six RCTs included, patients had similar baseline characteristics and the efficacy outcomes used were the same, although the primary endpoint was not the same in all trials. In addition, the six trials evaluated the results at weeks 6-8 and 52-54 for induction and maintenance periods, respectively. Based on the homogeneity and similarity of the trials, it was possible to realize indirect comparisons between the three biological agents.

The internal validity of the analyses is contingent on three factors: 1) the appropriate identification of the studies that make up the evidence network, 2) the quality of the individual RCTs, and 3) the extent of confounding bias due to similarity violations. Appropriate search and selection methods of all relevant RCTs was conducted. The internal validity of the single RCTs included was high. Studies did not differ with respect to the characteristics of the patients, the way in which the outcomes were measured or defined, the protocol requirements including the concomitant interventions allowed, the length of follow-up as well as differential loss to follow-up.

There are several limitations to consider in these analyses. The study ULTRA 2 included patients who could have been previously treated with anti-TNF drugs. However, the patients were stratified according to prior

Table 2. Quality of the included studies assessed by Critical Appraisal Skills Programme (CASP)

CASP Randomised Controlled Trial						
	Rutgeerts et al 2005 (ACT 1) ⁴	Rutgeerts et al 2005 (ACT 2) ⁴	Reinisch et al 2011 (ULTRA 1) ¹³	Sandborn et al 2012 (ULTRA 2) ¹⁴	Sandborn et al 2014a PURSUIT-SC) ¹⁵	Sandborn et al 2014b (PURSUIT-M) ¹⁶
SCREENING QUESTIONS						
1.- Did the trial address a clearly focused issue?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
2.- Was the assignment of patients to treatments randomised?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
3.- Were all of the patients who entered the trial properly accounted for at its conclusion?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
DETAILED QUESTIONS						
4.- Were patients, health workers and study personnel 'blind' to treatment?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
5.- Were the groups similar at the start of the trial?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
6.- Aside from the experimental intervention, were the groups treated equally?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
CASPe score	6	6	6	6	6	6

Table 3. Summary of key features of clinical trials of biological agents selected for indirect comparisons

Study	N	Inclusion Criteria	Patients Baseline Characteristics							Treatment Group	Placebo Group	Primary End Point	Secondary End Points
			Age (mean)	Duration Of Disease (mean)	Mayo Score (mean)	Colonic Area Involved (%)	C Reactive Protein (mean)	Concomitant Medication (%)					
INFLIXIMAB													
Rutgeerts et al 2005 (ACT 1) ⁴ Phase III (54 weeks)	364	Active ulcerative colitis with a Mayo score of 6 to 12 points and moderate-to-severe active disease on sigmoidoscopy (Mayo endoscopic subscore of at least 2) despite concurrent treatment with corticosteroids alone or in combination with azathioprine or mercaptopurine in ACT 1 or despite concurrent treatment with corticosteroids alone or in combination with azathioprine or mercaptopurine and medications containing 5-aminosalicylates in ACT 2.	41.8	6.8	8.4	Left side (54%) Extensive (45,6%)	1.6	Corticosteroids (61%) 5-Aminosalicylates (69.5%) Immunosuppressants (48.9%)	Infliximab at a dose of 5 mg or 10 mg per kilogram of body weight at weeks 0, 2, and 6 then every eight weeks through week 46 in ACT 1.	Placebo at weeks 0, 2, and 6 and then every eight weeks through week 46 in ACT 1.	Clinical response (at week 8), both and at 54 in ACT 1).	- Clinical response (at week 8 at 30 in both and at 54 in ACT 1). - Clinical remission (at week 8 at 30 in both and at 54 in ACT 1). - Mucosal healing (at week 8 at 30 in both and at 54 in ACT 1).	
Rutgeerts et al 2005 (ACT 2) ⁴ Phase III (30 weeks)	364	Active ulcerative colitis with a Mayo score of 6 to 12 points and moderate-to-severe active disease on sigmoidoscopy (Mayo endoscopic subscore of at least 2) despite concurrent treatment with corticosteroids alone or in combination with azathioprine or mercaptopurine in ACT 1 or despite concurrent treatment with corticosteroids alone or in combination with azathioprine or mercaptopurine and medications containing 5-aminosalicylates in ACT 2.	40	6.6	8.4	Left side (60%) Extensive (40%)	1.4	Corticosteroids (51.1%) 5-Aminosalicylates (74.7%) Immunosuppressants (42.9%)	Infliximab 5 mg/kg=121; n=121 10 mg/kg=122 ACT 1, n=120	ACT 1, n=120	Clinical response (at week 8), both and at 54 in ACT 1).	- Clinical response (at week 8 at 30 in both and at 54 in ACT 1). - Mucosal healing (at week 8 at 30 in both and at 54 in ACT 1).	

Table 3. Summary of key features of clinical trials of biological agents selected for indirect comparisons (cont.)

Study	N	Inclusion Criteria	Patients Baseline Characteristics							Concomitant Medication (%)	Treatment Group	Placebo Group	Primary End Point	Secondary End Points
			Age (mean)	Duration Of Disease (mean)	Mayo Score (mean)	Colonic Area Involved (%)	C Reactive Protein (mean)							
ADALIMUMAB														
Reinisch et al 2011 (ULTRA 1) ¹³ Phase III (8 weeks)	390	Adult ambulatory patients with moderately to severely active ulcerative colitis, defined by a full Mayo score (including endoscopic assessment) of 6-12 with an endoscopy subscore of 2-3, despite concurrent and stable treatment with oral corticosteroids and/or immunomodulators.	37.8	6.1	8.8	Left side (38.7%) Extensive (52%) Other (9.2%)	4.3	Corticosteroid (without IMM) (38.4%) IMM (without corticosteroid) (18.2%) Corticosteroid +IMM (21.3%) Aminosalicylates (77.5%)	- Adalimumab 160 mg at week 0, 80 mg at week 2, 40 mg at weeks 4 and 6. - Adalimumab 80 mg at week 0, 40 mg at weeks 2,4 and 6. n=130 in both dosages	Placebo at weeks 0,2,4 and 6. n=130	Clinical remission (at week 8). -Mucosal healing (at week 8).	- Clinical response (at week 8). -Mucosal healing (at weeks 8 and 52).		
Sandborn et al 2012 (ULTRA 2) ¹⁴ Phase III (52 weeks)	494 (295 naive to biological drugs)	Adults with moderately-to-severely active UC for at least 3 months with a Mayo score of 6-12 points (endoscopy subscore of at least 2), despite concurrent therapy with steroids and/or azathioprine or 6-mercaptopurine.	40.4	8.3	8.9	Pancolitis (48.6%) Descending colon (38.9%) Other (12.6%)	13.8	Corticosteroids (58.7%) Azathioprine/6-MP (35%) Aminosalicylates (60.9%) Azathioprine/6-MP and/or steroids (74.5%) Azathioprine/6-MP +steroids (19.2%) Prior anti-TNF therapy (40.3%)	Adalimumab 160 mg at week 0, 80 mg at week 2 and then 40 mg EOW beginning at week 4. n= 150	Placebo EOW Clinical remission (at weeks 8 and 52). n= 145	- Clinical response (at weeks 8 and 52). - Mucosal healing (at weeks 8 and 52).	- Clinical response (at weeks 8 and 52). - Mucosal healing (at weeks 8 and 52).		

Table 3. Summary of key features of clinical trials of biological agents selected for indirect comparisons (cont.)

Study	N	Inclusion Criteria	Patients Baseline Characteristics							Treatment Group	Placebo Group	Primary End Point	Secondary End Points
			Age (mean)	Duration Of Disease (mean)	Mayo Score (mean)	Colonic Area Involved (%)	C Reactive Protein (mean)	Concomitant Medication (%)					
GOLIMUMAB													
Sandborn et al 2014a (PURSUIT-SC) ¹⁵	168 (Phase II) 771 (Phase III)	Patients had an inadequate response to, or had failed to tolerate, 1 or more of the following conventional therapies: oral mesalamine, oral corticosteroids, azathioprine, and/or 6-mercaptopurine; or were corticosteroid dependent.	40	6.3	8.5	Left side (57,8%) Extensive (42,2%)	11.5	Corticosteroids (excluding budesonide) (42.8%) Budesonide (2.3%) Immunomodulatory drugs (32.4%) 6-MP/azathioprine (31.2%) Methotrexate (1.2%) Mesalamine (81.9%)	Phase III: Golimumab: - 200 mg at week 0 and 100 mg at week 2. - 400 mg at week 0 and 200 mg at week 2. n= 257 and 258 respectively.	Placebo at weeks 0 and 2. n= 256	Clinical response (at week 6). - Mucosal healing (at week 6).	- Clinical remission (at week 6). - Mucosal healing (at week 6).	
Sandborn et al 2014b (PURSUIT-M) ¹⁶	464	Participants in PURSUIT-M had completed one of two golimumab induction studies, PURSUITV or PURSUIT-SC.	40.2	7	8.3	---	9	Corticosteroid (5.,5%) Budesonide (3.2%) Immunomodulatory drugs (31.7%) Aminosalicylates (80.2%)	Golimumab: - 50 mg every 4 weeks through week 52. - 100 mg every 4 weeks through week 52. n= 154 for both dosages.	Placebo every 4 weeks through week 52. n=156	Maintenance of clinical response through week 54.	- Clinical remission (at weeks 30 and 54). - Mucosal healing (at weeks 30 and 54).	

Clinical response was defined as a decrease from baseline in the total Mayo score of at least 3 points and at least 30 percent, with an accompanying decrease in the subscore for rectal bleeding of at least 1 point or an absolute subscore for rectal bleeding of 0 or 1.

Clinical remission was defined as a total Mayo score of 2 points or lower, with no individual subscore exceeding 1 point.

Mucosal healing was defined as an absolute subscore for endoscopy of 0 or 1.

Table 4. Efficacy results in the induction period (week 8 for infliximab y adalimumab; week 6 for golimumab).

	Clinical remission				Clinical response				Mucosal healing	
	Treatment	Placebo	RR (95% CI)	Treatment	Placebo	RR (95% CI)	Treatment	Placebo	RR (95% CI)	
INFLIXIMAB (5 mg/kg weeks 0, 2 y 6)										
Rutgeerts et al 2005 (ACT 1) ⁴	47/121	18/121	2.61 (1.61-4.23)	84/121	45/121	1.87 (1.44-2.42)	75/121	41/121	1.83 (1.38-2.43)	
Rutgeerts et al 2005 (ACT 2) ⁴	41/121	7/123	5.95 (2.78-12.75)	78/121	36/123	2.2 (1.62-2.99)	73/121	38/123	1.95 (1.44-2.64)	
Metanalysis	---	---	3.3 (2.19-4.96)	---	---	2 (1.64-2.44)	---	---	1.88 (1.53-2.32)	
ADALIMUMAB (160 mg at week 1,80 mg at week 2 and 40 mg at week 4 y 6)										
Reinisch et al 2011 (ULTRA 1) ¹³	24/130	12/130	² (1.05-3.83)	71/130	58/130	1.22 (0.96-1.57)	61/130	54/130	1.13 (0.86-1.49)	
Sandborn et al 2012 (ULTRA 2) ¹⁴	32/150	16/145	1.93 (1.11-3.37)	89/150	56/145	1.54 (1.20-1.96)	74/150	51/145	1.4 (1.07-1.84)	
Metanalysis	---	---	1.96 (1.29-2.99)	---	---	1.37 (1.15-1.63)	---	---	1.26 (1.04-1.53)	
GOLIMUMAB (200 mg at week 0 and 100 mg at week 2)										
Sandborn et al 2013 (PURSUIT-SC) ¹⁵	48/257	16/256	2.99 (1.74-5.12)	133/257	76/256	1.74 (1.40-2.18)	111/257	73/256	1.51 (1.19-1.92)	

Table 5. Efficacy results in the maintenance period (week 54 for infliximab and golimumab; week 52 for adalimumab).

	Clinical remission			Clinical response			Mucosal healing		
	Treatment	Placebo	RR (95% CI)	Treatment	Placebo	RR (95% CI)	Treatment	Placebo	RR (95% CI)
INFLIXIMAB (5 mg/kg every 8 weeks)									
Rutgeerts et al 2005 (ACT 1) ⁴	42/121	20/121	2.1 (1.31-3.36)	55/121	24/121	2.29 (1.52-3.45)	55/121	22/121	2.5 (1.63-3.83)
ADALIMUMAB (40 mg every 2 weeks)									
Sandborn et al 2012 (ULTRA 2) ¹⁴	33/150	18/145	1.77 (1.05-3)	55/150	35/145	1.52 (1.06-2.17)	47/150	28/145	1.62 (1.08-2.44)
GOLIMUMAB (50 mg every 4 weeks)									
Sandborn et al 2013 (PURSUIT-M) ¹⁶	50/151	34/154	1,50 (1.03-2.18)	---	---	---	---	---	---
GOLIMUMAB (100 mg every 4 weeks)									
Sandborn et al 2013 (PURSUIT-M) ¹⁶	51/151	34/154	1,53 (1.06-2.22)	---	---	---	---	---	---

Table 6. Results of the adjusted indirect comparisons

	Induction period	Maintenance period
Clinical remission RR (95% CI)	Infliximab vs adalimumab: 1.68 (0.94-3.03) Infliximab vs golimumab: 1.10 (0.56-2.17) Adalimumab vs golimumab: 0.66 (0.33-1.30)	Infliximab vs adalimumab: 1.19 (0.59-2.40) Infliximab vs golimumab 50 mg: 1.40 (0.77-2.56) Infliximab vs golimumab 100 mg: 1.37 (0.75-2.50) Adalimumab vs golimumab 50 mg: 1.18 (0.62-2.25) Adalimumab vs golimumab 100 mg: 1.16 (0.61-2.20)
Clinical response RR (95% CI)	Infliximab vs adalimumab: 1.46 (1.12-1.90) Infliximab vs golimumab: 1.15 (0.85-1.55) Adalimumab vs golimumab: 0.79 (0.59-1.04)	Infliximab vs adalimumab: 1.51 (0.87-2.60)
Mucosal healing RR (95% CI)	Infliximab vs adalimumab: 1.49 (1.12-1.98) Infliximab vs golimumab: 1.25 (0.91-1.71) Adalimumab vs golimumab: 0.83 (0.61-1.14)	Infliximab vs adalimumab: 1.54 (0.86-2.79)

exposure to the same or not, and the results were reported independently for each subgroup of patients. Moreover, in this study, patients not responding to adalimumab treatment could continue with it, but they entered to an open trial, assuming these losses as treatment failure (this does not happen with trials of infliximab and golimumab). Finally, the Mayo score was calculated in ULTRA 2 as the worst score of the last three days for stool frequency and rectal bleeding, while in RCTs of infliximab and golimumab was calculated as the average score of the last three days for these items.

The statistical approach that we employed is widely accepted by agencies such as the National Institute for Health and Care Excellence (NICE), and the CADTH. However, many clinicians may be unfamiliar with this approach and few guides are available to critically appraise such studies. The ITCs rely on many of the same assumptions as a standard pair-wise meta-analysis. There is a necessary consideration that the trials of each agent are sufficiently similar to pool together in terms of populations, interventions and outcomes. A further necessary consideration is that these similarities exist across the different agents.

For both infliximab and golimumab, the results of ACT 1 and ACT 2 and PURSUIT-SC and PURSUIT- M, were consistent with each other respectively. However, in the case of adalimumab, in ULTRA 1 and ULTRA 2, the results for the primary endpoint (clinical remission at week 8) were similar, but these studies differed in the results of the secondary endpoints. In ULTRA 1, there were no statistically significant differences between adalimumab and placebo for clinical response and mucosal healing at week 8, while in ULTRA 2 there were. This discrepancy may be due to higher response rates in the placebo group in ULTRA 1.

The three biological agents showed statistically superior efficacy to placebo. The available evidence is limited, as there are no comparative head to head trials.

The results of the adjusted ITCs for the outcomes evaluated were heterogeneous and insufficient to suggest differences between the three drugs. Therefore, they can be considered therapeutic alternatives with similar efficacy.

The results of the RCTs can be extrapolated to the population of interest, because the baseline characteristics of the patients do not have substantially differences with the patients treated in the routine clinical practice. Moreover, the end points used in the studies are the recommended for this condition.

Given the lack of ITCs related to biological agents in Spain, this work could be an important contribution for the evidence available so far. Nevertheless, a network meta-analysis¹⁸, which includes vedolizumab (a biological agent recently approved by EMA), had been published after we finished our systematic review. This new meta-analysis concludes that biological agents are effective

tive treatments for UC. However head-to-head trials are necessary to select the best treatment option.

There is no evidence to suggest the superiority of one drug over the other. In view of the results obtained, infliximab, adalimumab and golimumab appear to be similarly effective therapeutic alternatives. Therefore, other considerations such as safety, tolerance and cost-effectiveness should be taken into account in order to select the most appropriate treatment for individuals with ulcerative colitis.

Bibliography

- Gomollón F, García López S, Sicilia B, Gisbert JP, Hinojosa J, Spanish Group for Working on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). Therapeutic guidelines on ulcerative colitis: a GRADE methodology based effort of GETECCU. *Gastroenterol Hepatol*. 2013; 36: 483.e1-e46.
- National Clinical Guideline Centre (NICE). Ulcerative colitis: management in adults, children and young people [Internet]. Londres: NICE, jun 2013 [cited 2013 4 October]. 37 p. NICE clinical guideline 166. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14189/64216/64216.pdf>
- European Medicine Agency (EMA). Scientific discussion. Humira® (adalimumab) [Internet]. Londres: EMA; nov 2007 [cited 2013 4 October]. 19 p. Procedure number: EMEA/H/C/481/II/38. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000481/WC500050876.pdf
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan MD, Reinisch W, Olson A, Johanns J et al. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2005;353:2462-76.
- European Medicine Agency (EMA). Summary of product characteristics: Remicade® (infliximab) [Internet]. Londres: EMA; ago 2013 [cited 2013 4 October]. 59 p. EMEA/H/C/000240 -WS/0400. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf
- European Medicine Agency (EMA). Summary of product characteristics: Humira® (adalimumab) [Internet]. Londres: EMA; oct 2013 [cited 2013 4 October]. 250 p. EMEA/H/C/000481 -II/0120. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf
- European Medicine Agency (EMA). Summary of product characteristics: Simponi® (golimumab) [Internet]. Londres: EMA; 2013 [cited 2013 4 October]. 207 p. EMEA/H/C/000992 -IAIN/0051. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf
- Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barret A, Hawkins N et al. Interpreting Indirect Treatment Comparisons and Network Meta-Analysis for Health-Care Decision Making: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: Part 1. *Value Health*. 2011; 14:417-28.
- European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Comparators & Comparisons. Direct and indirect comparisons. Final version [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. February 2013. [cited 2014 15 April]. URL: European network for Health Technology Assessment. Febrero 2013. [Internet]. Available from: https://5026.fedimbo.belgium.be/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Direct_and_indirect_comparisons.pdf
- CASP Randomised Controlled Trial . [Internet] 2013. [cited 2013 20 December]; Available from: <http://www.casp-uk.net/wp-content/uploads/2011/11/CASP-Randomised-Controlled-Trial-Checklist-31.05.131.pdf>
- Dirección Xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública, Xun-

- ta de Galicia; Organización Panamericana de la Salud. Epidat 4.0 [Internet]. A Coruña: Sergas 1991- [cited 2013 18 November]. Available from: http://www.sergas.es/MostrarContidos_N3_T01.aspx?IdPaxina=62714.
12. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50 :683-91.
 13. Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect Treatment Comparisons (ITC) [software on internet]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; c2012 [cited 2013 4 October]. Available from: <http://www.cadth.ca/en/resources/about-this-guide/download-software>.
 14. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomized controlled trial. *Gut*. 2011;60:780-787.
 15. Sandborn WJ, Assche GV, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab Induces and Maintains Clinical Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2012; 142:257-265.
 16. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johans J et al. Subcutaneous Golimumab Induces Clinical Response and Remission in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2014; 146: 85-95.
 17. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johans J et al. Subcutaneous Golimumab Maintains Clinical Response in Patients with Moderate-To-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2014; 146: 96-109.
 18. Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Lucenteforte E, Virgili G, Moja L, et al. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014; 160 :704-11.



ORIGINALES

Uso de ácido valproico en unidades de psiquiatría de estancia prolongada

M^a Teresa Martínez-Lazcano¹, Sara Esplá-González¹, Paola Herraiz-Robles¹, Pilar Hernández-Pérez², Raquel Chillerón-Cuenca² y Emilio Pol-Yanguas³

¹Hospital Universitario Sant Joan D'Alacant. ²Licenciada en Farmacia. ³Centro Dr. Esquerdo Sant Joan D'Alacant. España.

Resumen

Objetivo: El ácido valproico es utilizado frecuentemente en psiquiatría para tratar la esquizofrenia y otras afecciones fuera de indicación de ficha técnica ("off-label"). A pesar de ello, su efectividad no ha sido suficientemente demostrada y su uso no está exento de efectos adversos. El presente estudio tiene como objetivo principal conocer la frecuencia de uso de ácido valproico tanto en las indicaciones recogidas en ficha técnica, como su utilización "off-label" en pacientes psiquiátricos.

Método: Se diseñó un estudio transversal el 7 de julio de 2014 con una muestra de 167 pacientes residentes en un centro psiquiátrico. Se analizaron las siguientes variables: datos demográficos, tratamiento con ácido valproico y pauta posológica, tratamiento farmacológico asociado, monitorización de los parámetros de seguridad, interacciones y concentraciones de ácido valproico.

Resultados: El ácido valproico se prescribió en 1 de cada 3 pacientes del centro. Se utilizó según las indicaciones aprobadas en ficha técnica en 8 (15%) de los 53 pacientes analizados: 5 (9%) de ellos con trastorno bipolar y 3 (6%) diagnosticados de epilepsia. Otros 5 pacientes (9%) se incluyeron en la indicación extendida de trastorno esquizoafectivo. El 76% (40) de los pacientes evaluados tenían prescrito ácido valproico fuera de indicación. La media de dosis de ácido valproico fue de 1,26 Dosis Diarias Definidas/paciente/día. Se encontró una media de 6 fármacos asociados al ácido valproico. El 18% de los pacientes presentó trombocitopenia.

Conclusiones: El ácido valproico se utiliza frecuentemente en pacientes psiquiátricos fuera de indicación. Debería valorarse el beneficio-riesgo en esta población.

PALABRAS CLAVE

Ácido valproico; Off-label; Esquizofrenia; Psiquiatría; Antipsicóticos

Use of valproic acid in long stay units of psychiatry

Abstract

Objective: Valproic acid is often used in psychiatry to treat schizophrenia and other conditions outside of indication ("off-label"). However, its effectiveness has not been sufficiently demonstrated and its use is not exempt of adverse effects. This study's main objective is to determine the frequency of use of valproic acid in approved indications and the "off-label" use in psychiatric patients.

Methods: A cross-sectional study on July 7, 2014 with a sample of 167 patients residents in a psychiatric center was designed. Demographics, valproic acid treatment, posology and associated drug treatment, monitoring safety parameters, interactions and valproic acid concentrations.

Results: Valproic acid is prescribed in 1 of 3 patients of the center. It was used in the approved indications in 8 (15%) of the 53 patients analyzed: 5 (9%) of them with bipolar disorder and 3 (6%) diagnosed with epilepsy. Other 5 patients (9%) were included in the extended schizoaffective disorder indication. 76% (40) of the evaluated patients were prescribed valproic acid off-label. The mean dose of valproic acid was 1.26 Defined Daily Dose / patient / day. An average of 6 drugs associated with valproic acid was found. 18% of patients had thrombocytopenia.

Conclusions: Valproic acid is often used off-label in psychiatric patients. It should be assessed the benefit-risk in this population.

KEYWORDS

Valproic acid; Off-label; Schizophrenia; Psychiatry; Antipsychotics

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lateredesantapola@hotmail.com (María Teresa Martínez Lazcano).

Introducción

El ácido valproico (AVP) es un antiepiléptico ampliamente usado. Según su ficha técnica¹ está indicado para epilepsias generalizadas o parciales y para el tratamiento de episodios maníacos en el trastorno bipolar cuando el litio está contraindicado, no se tolera o no responde de forma adecuada, como ocurre en episodios maníacos mixtos². También se puede considerar su uso para la continuación del tratamiento después de un episodio maníaco en aquellos pacientes que hayan respondido a AVP para manía aguda.

En cuanto al perfil de seguridad¹, los efectos adversos más frecuentes son: temblor (dosis dependiente) y síntomas gastrointestinales, especialmente náuseas. Un efecto potencialmente grave, que se presenta entre el 1 y 10% de los pacientes, es trombocitopenia (dosis dependiente) que requiere monitorización analítica. Es un fármaco teratogénico³, con clasificación "D" de la Food and Drug Administration (FDA), por lo que no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario¹.

La utilización de fármacos fuera de indicación ("off-label") es común en la práctica clínica, especialmente en el campo de la psiquiatría^{4,5}. Los estabilizadores del humor son útiles para atenuar los cambios de humor en el trastorno bipolar, pero su uso se ha extendido a los pacientes con esquizofrenia, ya que se cree que pueden ser útiles para controlar los impulsos y la agresividad. El AVP es uno de los estabilizadores del humor más utilizado en psiquiatría. Actualmente se usa como coadyuvante en tratamientos de esquizofrenia⁶; sin embargo no hay estudios concluyentes sobre de su efectividad⁷. Estudios no controlados sugieren efectos beneficiosos del AVP en estados de ansiedad y en trastornos de estrés post-traumático⁸.

El uso de medicamentos fuera de indicación está regulado por el Real Decreto 1015/2009 de 19 de junio, en el que se indica que las condiciones para la prescripción de medicamentos, cuando se utilicen en condiciones distintas a las autorizadas, tendrá carácter excepcional⁹. Entre las actividades del servicio de farmacia hospitalaria se encuentra la de realizar estudios de utilización de medicamentos, según la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios¹⁰. El objetivo principal del presente estudio es conocer la frecuencia de uso de AVP tanto en las indicaciones recogidas en ficha técnica, como su utilización "off-label". Los objetivos secundarios son: evaluar las dosis utilizadas de AVP y fármacos asociados, la polifarmacia en pacientes psiquiátricos, el seguimiento de los parámetros seguridad, el perfil de interacciones, y la influencia que el resto de fármacos "psiquiátricos" ejercen sobre la dosis de AVP.

Métodos

Se diseñó un estudio transversal en el que se incluyeron los pacientes ingresados en un centro de psiquiatría

de estancia prolongada, tratados con AVP (n=53) el día 7 de julio de 2014, independientemente del diagnóstico, edad, sexo, la unidad a la que pertenecieran o cualquier otro factor diferencial.

Los datos de las historias clínicas se obtuvieron a través de la base de datos informatizada del centro, que incluye a todos los pacientes internos. Se elaboró una ficha de recogida de datos (Fig. 1) en la que se registró: número de historia clínica, unidad de ingreso, edad, sexo, fecha de ingreso, diagnóstico principal y asociados, indicación o no por ficha técnica, test positivo al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), embarazo, pauta posológica del tanto del AVP como del resto de medicamentos asociados, el resultado de los parámetros bioquímicos que se recomienda monitorizar según ficha técnica del AVP y de los niveles plasmáticos.

En cuanto a los datos recogidos, en algunos casos fue necesario establecer criterios operativos para clasificar la información:

Se consideró que el AVP estaba indicado según ficha técnica en los diagnósticos de epilepsia y trastorno bipolar, incluso cuando el paciente no se encontraba en episodio maníaco. El trastorno esquizoafectivo se trató como una extensión de la indicación, analizándose en un grupo diferente.

Respecto al tratamiento farmacológico las dosis se expresaron en Dosis Diaria Definida (DDD)¹¹.

Los medicamentos "psiquiátricos" incluidos en el tratamiento se clasificaron en los siguientes grupos: Grupo 1: Ansiolíticos-hipnóticos (N05B)¹¹ más clonazepam; Grupo 2: Antipsicóticos excluyendo el litio (N05A)¹¹; Grupo 3: Antidepresivos (N06A)¹¹; Grupo 4: Eutimizantes, excluyendo el AVP e incluyendo lamotrigina, carbamazepina y litio; Grupo 5: otros antiepilépticos (N03)¹¹ menos pregabalina, clonazepam, AVP, lamotrigina y carbamazepina; Grupo 6: pregabalina; Grupo 7: biperideno. Se calcularon las dosis totales de cada uno de los grupos expresadas en DDDs¹¹.

Se revisó la prescripción de omeprazol, porque podría sugerir la presencia de molestias gastrointestinales, efecto adverso del AVP.

Se incluyó el biperideno, que podría sugerir la aparición de efectos extrapiramidales.

Se tuvo en cuenta la toma de anticonceptivos en mujeres, ya que el AVP es un medicamento teratogénico (categoría "D" FDA).

Respecto a los parámetros analíticos se recogieron los datos más recientes. Los valores se clasificaron en cuatro categorías: en rango, por encima, por debajo y no solicitado.

Los niveles plasmáticos de AVP se consideraron en rango si se encontraban entre 50-100mcg/ml¹². La frecuencia rutinaria de solicitud debería ser de tres meses en adelante, nunca inferior. También se consideró que la petición de la determinación estaba indicada en caso de inicio, cambio de dosis o sospecha de incumplimiento.

NHC:	
Servicio:	
Edad:	Sexo:

- **Diagnóstico:**
- **Indicación por ficha técnica:**
- **VIIH:**
- **Embarazo:**
- **Tratamiento con ácido valproico (pauta y DDD):**

Fármacos asociados y dosis	Grupo	DDDs

Grupo	DDDs totales
Grupo 1: Ansiolíticos-hipnóticos (incluido clonazepam)	
Grupo 2: Antipsicóticos	
Grupo 3: Antidepresivos	
Grupo 4: Eutimizantes (lamotrigina, carbamazepina y	
Grupo 5: Otros Antiepilépticos	
Grupo 6: Pregabalina	
Grupo 7: Biperideno	

Figura 1. Hoja de recogida de datos.

Análítica					
	Resultado	En rango	Fuera de rango		No solicitado
			Por encima	Por debajo	
Plaquetas					
ALT					
AST					
Bilirrubina					
Fosfatasa alcalina					
Tiempo de protrombina					
Proteínas					
Amilasa					
Amonio sérico					
PBG en orina*					
ALA en orina**					

* Porfobilinógeno; ** Delta-aminolevulinato

- **Determinación de niveles:**

Resultado:

- **Interacciones (indicar número, fármacos implicados y efecto):**

Número de interacciones totales:

Interacciones de amplia evidencia:

- **Interacción con relevancia clínica:**

Interacciones de evidencia menor:

Figura 1 (cont). Hoja de recogida de datos.

Con el programa Bot Plus 2.0¹³, se identificaron las interacciones en el tratamiento completo de cada paciente. Solamente se comunicaron al médico responsable las interacciones de amplia evidencia y relevancia clínica; por otra parte se registraron el resto, descartando las que sólo se apoyaban en casos aislados o consideraciones teóricas.

Las variables cualitativas se expresaron en frecuencia y porcentaje. Para establecer la asociación se elaboraron tablas de contingencia, aplicando el test de Chi cuadrado, con corrección de continuidad o Fisher, si procediera. Las variables cuantitativas se expresaron mediante valores centrales (media y mediana), desviación típica, máximo y mínimo, y cuartiles superior e inferior. Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson y la recta de regresión. Entre variables cuantitativas y cualitativas, se realizó la prueba no paramétrica, U de Mann-Whitney. Se consideró que había diferencias cuando el valor de p fue menor de 0,05. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa G-Stat¹⁴.

Resultados

De un total de 167 pacientes ingresados en el centro Dr. Esquerdo el 7 de julio, se identificaron 53 pacientes que tenían prescrito AVP, ingresados en las diferentes unidades del centro (Tabla 1). Por unidades, el 20% de los pacientes en tratamiento con AVP se encontraban en la unidad de trastornos de conducta (R2) y el 17% en el polivalente de mujeres. Respecto a las variables demográficas: 35 pacientes (66%) eran hombres y 18 mujeres (34%), con una edad media de 50 ± 15 años. Sólo 2 de los 53 pacientes eran VIH positivo y no se encontraron casos de embarazo.

El AVP se utilizó (Tabla 2) según las indicaciones aprobadas en ficha técnica en 8 (15%) de los 53 pacien-

tes analizados: 5 (9%) de ellos con trastorno bipolar y 3 (6%) diagnosticados de epilepsia. Otros 5 pacientes (9%) se incluyeron en la indicación extendida de trastorno esquizoafectivo. El 76% (40) de los pacientes evaluados tenían prescrito AVP fuera de indicación; los diagnósticos fueron: esquizofrenia (27), retraso mental sin diagnóstico de epilepsia (9) y 4 pacientes con afecciones diversas como psicosis ordinaria, síndrome de Asperger, trastorno de la personalidad y adicción a sustancias.

Todos los pacientes recibieron tratamiento con valproato sódico comprimidos de liberación retardada; no se prescribieron otros derivados del AVP como por ejemplo, valpromida. La DDD de AVP es de 1500mg. Al calcular las DDDs por paciente, se obtuvo una media de 1,26 (Tabla 3). El 51% de los pacientes en tratamiento con AVP, tenía prescrita una dosis superior a 1DDD y en el 11% de los casos era superior a 2 DDDs.

Ningún paciente recibió monoterapia con AVP. La media de fármacos asociados al tratamiento fue de 6, con un máximo de 13 y un mínimo de 1. El 29% de los pacientes tenía asociados entre 1 y 2 fármacos, el 23% entre 3 y 6 fármacos y el 43% entre 7 y 8 fármacos. En el 5% de los casos, el tratamiento prescrito superó los 8 fármacos en asociación. Una media de 3 fármacos "psiquiátricos", clasificados en la división de grupos del apartado anterior, estaban incluidos en el tratamiento.

La tabla 4 muestra el número de usuarios de cada uno de los grupos de fármacos "psiquiátricos" asociados a AVP y la distribución de dosis empleadas expresadas en DDDs. El 96 % de la población estudiada tomaba fármacos del grupo 2 (antipsicóticos); la media de dosis fue de 3,5 DDDs y en un paciente llegó hasta 9,39. Como se puede observar en la figura 2, a medida que aumenta la dosis de AVP lo hace también la de antipsicóticos.

Tabla 1. Frecuencia de pacientes que toman ácido valproico por unidad

Unidad	Total pacientes	Pacientes con ácido valproico	Porcentaje por unidad	Porcentaje total
CEEM-1 hombres	19	3	16	6
CEEM-1 mujeres	21	6	29	11
R2	21	11	52	20
R3	18	3	17	6
R4 hombres	16	7	44	13
R4 mujeres	13	3	23	6
POLIVALENTE hombres	23	7	30	13
POLIVALENTE mujeres	17	9	53	17
GERIATRÍA hombres	19	4	21	8
TOTAL	167	53		100

*CEEM-1: Centro especial para el tratamiento de enfermedades mentales (pacientes con problemas sociales en rehabilitación funcional).

R2: Unidad de trastornos de conducta.

R3: Unidad de pacientes con deterioro cognitivo.

R4: Unidad de pacientes con retraso mental.

Tabla 2. Utilización de valproico según indicación.

Diagnóstico	Total pacientes	Edad media	Porcentaje
Trastorno bipolar *	5	47,8	9
Epilepsia *	3	51,3	6
Trastorno Esquizoafectivo**	5	51,6	9
Esquizofrenia***	27	47,3	51
Retraso mental sin epilepsia***	9	59	17
Psicosis ordinaria***	1	66	2
Síndrome de Asperger***	1	22	2
Trastorno de personalidad***	1	51	2
Adicción a sustancias***	1	33	2

*: Indicación dentro de ficha técnica.

**: Indicación extendida.

***: Fuera de indicación según ficha técnica.

Tabla 3. Dosis de ácido valproico expresada en DDDs.

	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Cuartil inferior	Cuartil superior
DDD valproico	1,26	1,20	0,45	0,33	2,33	1,00	1,67

Tabla 4. Dosis en DDDs en las distintas categorías de interés, asociadas a ácido valproico.

	DDD							
	N	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Cuartil inferior	Cuartil superior
Grupo 1	37 (70%)	1,04	0,50	1,22	0,03	4,00	0,19	1,13
Grupo 2	51 (96%)	3,05 29,90**	2,75 24,99**	1,75 22,63**	0,30 1**	9,39 99,90**	1,60 13,57**	4,05 40,14**
Grupo 3	4 (8%)	1,27	0,88	1,19	0,33	3,00	0,54	2,00
Grupo 4	8 (15%)	0,87	0,80	0,36	0,40	1,35	0,60	1,20
Grupo 5	9 (17%)	0,90	0,83	0,45	0,40	2,00	0,67	0,99
Grupo 6	2 (4%)				0,25	0,50		
Grupo 7	9 (17%)	0,38	0,4	0,16	0,2	0,6	0,2	0,4

*Grupo 1: Ansiolíticos-hipnóticos, más clonazepam; Grupo 2: Antipsicóticos excluyendo el litio; Grupo 3: Antidepresivos; Grupo 4: Eutimizantes, excluyendo el ácido valproico e incluyendo lamotrigina, carbamazepina y litio; Grupo 5: otros antiepilépticos menos pregabalina, clonazepam, ácido valproico, lamotrigina y carbamazepina; Grupo 6: Pregabalina; Grupo 7: biperideno

**Dosis de antipsicóticos expresadas como equivalentes de olanzapina.

Las dosis de antipsicóticos también se expresaron según equivalentes de olanzapina¹⁵, siendo la dosis media de 29,9 mg/día (rango: 1-99,9 mg/día).

La figura 3 muestra la recta de regresión entre dosis de AVP y de biperideno entre los que hay una correlación significativa ($p < 0,05$).

Los pacientes en tratamiento con AVP para indicación dentro de ficha técnica, utilizaron dosis significativamente mayores de otros eutimizantes, que los usuarios de AVP "off-label".

En la población estudiada, 14 pacientes (26%) estaban en tratamiento con omeprazol y a 39 (74%) no se

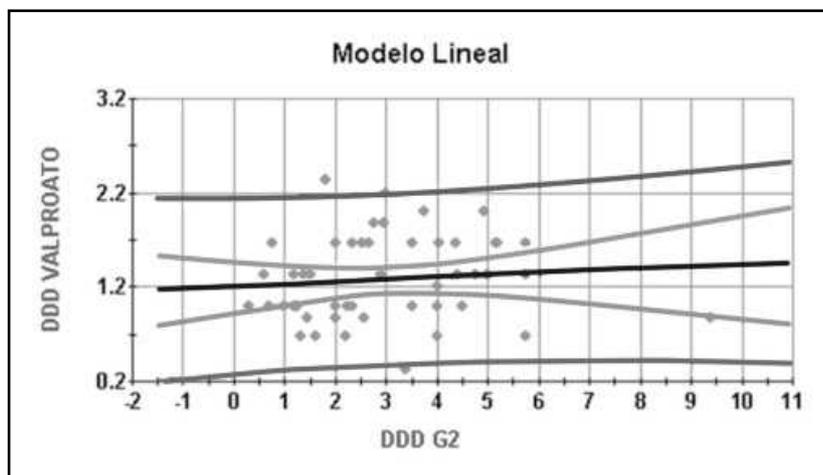


Figura 2. Regresión lineal de las DDDs de ácido valproico frente a las DDDs de antipsicóticos del grupo 2.

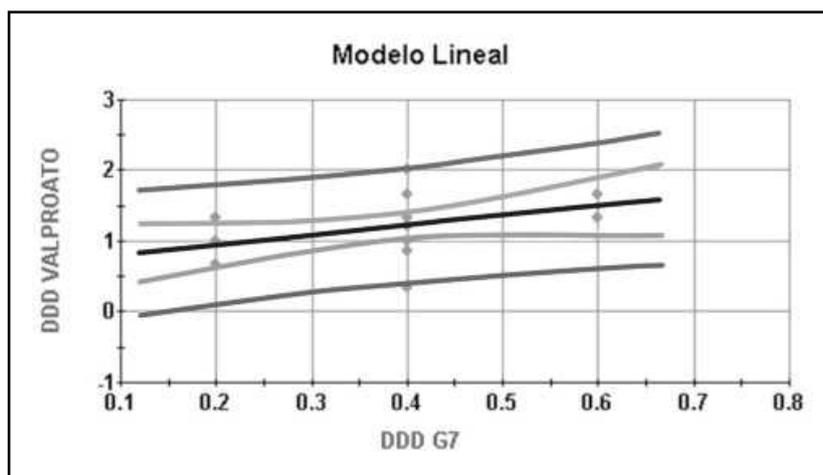


Figura 3. Regresión lineal de las DDDs de valproico frente a las DDDs de biperideno.

les administró. Al revisar la toma de anticonceptivos en las mujeres, el 22% (4) tenía prescrito algún tipo de anticonceptivo.

Se detectó una media de 3 interacciones farmacológicas en los tratamientos revisados. Las interacciones más frecuentes fueron; clonazepam- AVP (25); haloperidol- biperideno (15); AVP – clozapina (11); haloperidol- carbamazepina (11); topiramato- valproico (7). Sólo se detectó un caso de interacción definida como de amplia evidencia y relevancia clínica: clozapina y carbamazepina, ya que puede producirse un descenso de los niveles plasmáticos del fármaco antipsicótico con el consiguiente riesgo de pérdida del control de la enfermedad. Tampoco deben utilizarse ambos fármacos porque interactúan aumentando el riesgo y/o gravedad de la supresión de la médula ósea¹.

Los resultados de las analíticas de seguimiento se resumen en la tabla 5. El tiempo de protombina, PBG (porfobilinógeno) en orina y ALA (delta-amonilevulinato)

en orina no se solicitó a ningún paciente. Respecto a los niveles de AVP: 43 (81%) pacientes presentaban los niveles en rango terapéutico, 7 (13%) por debajo de rango, 1 (2%) por encima de rango y en 2 (4%) pacientes no se solicitó la determinación. La media de los niveles plasmáticos fue de $71,95 \pm 19,65$ mcg/ml.

Discusión

El AVP se prescribió en el centro Dr. Esquerdo en 1 de cada 3 pacientes, lo que refleja la elevada frecuencia de uso de este medicamento en psiquiatría. Además, en la mayoría de los casos (76%) se utiliza fuera de indicación, coincidiendo con lo publicado en otros estudios^{4,5,6}. Sin embargo, los posibles beneficios clínicos del AVP en estos pacientes no están claramente demostrados. Una revisión sistemática⁷ sobre la utilización de AVP en esquizofrenia (indicación no aprobada por ficha técnica) concluyó que no se disponía de datos suficientes para avalar su uso o

Tabla 5. Resultados analíticos.

	En rango	Por encima	Por debajo	No solicitado
Plaquetas	43 (81%)		10 (19%)	
ALT	48 (90%)	2 (4%)		3 (6%)
AST	48 (90%)	2 (4%)		3 (6%)
Bilirrubina	15 (28%)	1 (2%)		37(70%)
Fosfatasa alcalina	44 (82%)	4 (8%)	1 (2%)	4 (8%)
Proteínas	29 (55%)		5 (9%)	19 (36%)
Amilasa	29 (54%)	3 (6%)	1 (2%)	20 (38%)

no en esta patología. En uno de los estudios analizados se observó una disminución de la agresividad respecto al grupo control, pero sólo se incluyeron 30 pacientes, lo que no permite extrapolar estos resultados a la práctica habitual. Sin embargo, se observó que los pacientes que recibieron AVP presentaban con mayor frecuencia sedación respecto al grupo con placebo. Estudios realizados^{16,17} en pacientes esquizofrénicos tratados con AVP en combinación con otros antipsicóticos, muestran diferentes resultados en función de la duración del tratamiento. En el estudio de Casey y cols.¹⁶, publicado después de la revisión sistemática citada anteriormente⁷, se realizó un seguimiento inferior a un mes y los resultados de la monoterapia con olanzapina o risperidona frente a la terapia combinada con AVP reflejaron una mejoría de los síntomas psicóticos en ambos grupos, que fue superior en los pacientes esquizofrénicos tratados en combinación. En un estudio realizado durante 12 meses¹⁷ el tratamiento combinado con AVP mejoró en menor medida la sintomatología respecto al grupo tratado con monoterapia.

La carga antipsicótica asociada presentó una media de 3 DDDs, siendo el máximo recomendado en las guías para el tratamiento de mantenimiento de 2 DDDs¹⁸. Se tomaron como referencia las DDDs que recoge la Organización Mundial de la Salud por ser la unidad más empleada internacionalmente y que permite establecer comparaciones de una forma más generalizada. Si se siguen las guías de dosificación de antipsicóticos¹⁵, elaboradas por consenso de expertos, el rango objetivo según equivalentes de olanzapina sería de 10,2 a 25,5 mg/día y la media de la dosis máxima recomendada de 30,9 mg/día. En nuestra población se obtuvo una media de 29,9 mg/día, dentro del rango establecido como dosis máxima. Además, cabría esperar un descenso en la dosis de antipsicóticos cuando se asocia a AVP y al contrario, se ha observado una correlación positiva entre las dosis de valproico y las de antipsicóticos. En lo que respecta a las DDDs de eutimizantes (grupo 4), aumentaron considerablemente en aquellos pacientes situados dentro de indicación, lo que muestra una alta politerapia en este grupo. Según lo descrito en la literatura, los pacientes con politerapia son los más susceptibles de padecer ideación suicida¹⁹, lo que habría de tenerse en cuenta en la población psiquiátrica.

Además el uso de la asociación de terapia anticonvulsiva parece no mostrar más beneficios que la monoterapia²⁰.

Respecto a las interacciones, el programa Bot Plus 2.0¹³ clasifica la interacción haloperidol – biperideno, como una asociación a evitar, por posible hiperpirexia y antagonismo de los efectos del haloperidol, pero en realidad es de común utilización en la clínica para contrarrestar los efectos extrapiramidales. De hecho, los anticolinérgicos centrales usados en combinación con haloperidol muestran menor frecuencia de efectos secundarios en comparación con el haloperidol en monoterapia o que otros antipsicóticos como la clozapina o la clorpromazina²¹.

Los casos de trombocitopenia encontrados, podrían ser debidos al uso del AVP^{1,17,22}. No se encontró ningún caso en los dos pacientes con VIH²³. Como ningún paciente estaba sólo en tratamiento con AVP podría ser debida a otros fármacos; se revisaron los pacientes con este efecto secundario y sólo uno tomaba clozapina²⁴ y otro carbamazepina²⁵ cuyo uso está asociado a trombocitopenia.

En los 9 pacientes (17%) tratados con biperideno las DDDs de este fármaco (Fig. 3), aumentaron a medida que aumentaban las DDDs de AVP. Considerando el uso de biperideno como un indicador de la presencia de efectos extrapiramidales, se podría concluir que este efecto secundario es bastante frecuente con el uso de AVP, de acuerdo con lo que indica la ficha técnica¹ y lo recogido en varios estudios^{26,27}.

En nuestro centro, todos los pacientes recibieron valproato sódico, comprimidos de liberación retardada. Estudios realizados en pacientes con demencia²⁸ demostraron que la utilización de diferentes formas farmacéuticas (liberación convencional o prolongada) no mejoró los síntomas de agitación y sin embargo se produjo un aumento de los efectos adversos.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha realizado recientemente nuevas recomendaciones sobre el uso de AVP en niñas y mujeres con capacidad de gestación²⁹. Adicionalmente al riesgo ya conocido de teratogenia, estudios recientes indican que el uso de AVP durante el embarazo puede asociarse a alteraciones en el desarrollo físico y en el neurodesa-

rollo de los niños expuestos intraútero. Las mujeres en edad fértil y en tratamiento con AVP deberían recibir algún método anticonceptivo eficaz. En nuestro estudio, todas las pacientes en edad fértil tenían prescrito tratamiento anticonceptivo.

Cuando el AVP, como cualquier otro medicamento, se utiliza fuera de indicación se exige el consentimiento informado por escrito del paciente antes de su administración⁹. Esto podría ser objeto de otro estudio.

Como se ha comentado anteriormente, la prescripción de medicamentos "off-label" es habitual en la práctica clínica y no está exenta de riesgos para el paciente. Sería interesante destacar que como consecuencia de la promoción por parte de la industria farmacéutica del uso de medicamentos fuera de indicación, el Gobierno de Estados Unidos impuso en mayo de 2012 una multa de 1,6 mil millones de dólares al laboratorio titular de la autorización de comercialización por fomentar en centros geriátricos el uso de AVP para controlar la agitación y la agresión en ancianos con esquizofrenia⁵. Desde los servicios de farmacia se debería asegurar un correcto uso de la medicación "off-label" de acuerdo a la legislación vigente⁹, ya que su uso debe tener un carácter excepcional valorando siempre la relación beneficio-riesgo para el paciente.

La principal limitación del presente estudio es el diseño transversal del mismo, ya que sólo se puede conocer la utilización del AVP en un momento puntual pero no permite saber si se van a producir cambios en la prescripción ni mucho menos en qué dirección. Sin embargo, esta limitación no es tal si se considera que los pacientes del estudio están ingresados en una unidad de estancia prolongada en la que las pautas de tratamiento suelen ser crónicas.

En conclusión, los datos obtenidos muestran que el AVP es frecuentemente utilizado en pacientes psiquiátricos fuera de indicación. Muchos pacientes muestran efectos secundarios que podrían ser derivados de su uso, por lo que se deberían realizar estudios para valorar el balance beneficio-riesgo. Sería aconsejable realizar un protocolo para su uso en estas indicaciones, con el fin de que realizar un adecuado seguimiento que permitiera que su utilización fuera lo más beneficiosa posible para el paciente, minimizando los efectos adversos.

Bibliografía

1. Ficha técnica del ácido valproico. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/60351/FT_60351.pdf. (Acceso: 1 de julio de 2014).
2. Pope HG Jr, McElroy SL, Keck PE Jr, Hudson JI. Valproate in the treatment of acute mania. A placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 1991; 48:62-8.
3. Nanau RM, Neuman MG. Adverse drug reactions induced by valproic acid. *Clin Biochem*. 2013; 46: 1323-38.
4. Medrano J, Pacheco L, Zardoya MJ. Uso no autorizado de psicofármacos El nuevo real decreto 1015/2009. *Norte de salud mental*. 2009; 35: 79-88.
5. Roehr B. Abbott pays \$1.6bn for promoting off label use of valproic acid. *BMJ*. 2012; 344: e3343.
6. Horowitz E, Bergman LC, Ashkenazy C, Moscona-Hurvit I, Grinvald-Fogel H, Magnezi R. Off-Label Use of Sodium Valproate for Schizophrenia. *PLOS ONE*. 2014; 9: e92573. doi: 10.1371.
7. Schwarz C, Volz A, Li C, Leucht S. Valproate for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD004028. DOI: 10.1002/14651858.CD004028.pub3.
8. Licht RW, Vestergaard P, Kessing LV, Larsen JK, Thomsen PH. Psychopharmacological treatment with antiepileptic drugs: suggested guidelines from the Danish Psychiatric Association and the Child and Adolescent Psychiatric Association in Denmark. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 108 (Suppl. 419): 1-22.
9. Disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Real Decreto 1015/2009 de 19 de junio. *Boletín Oficial del Estado*, nº174 (20/07/2009).
10. Garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Ley 29/2006 de 26 de julio. Artículo 82: estructuras de soporte para el uso racional de los medicamentos en los hospitales.
11. WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology. Disponible en: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. (Acceso: 1 de julio de 2014).
12. Goikolea JM. Valproate in bipolar disorders. *Psiquiatr Biol*. 2008;15 Supl 1:1-14.
13. BotPLUS2.0. Disponible: <http://www.portalfarma.com/inicio/botplus20/Paginas/Bot-PLUS-2-0.aspx>. (Acceso: 18 de Agosto de 2014).
14. Programa estadístico G-Stat. Disponible en: www.g-stat.es. (Acceso: 1 de julio de 2014).
15. Gardner D, Murphy A, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini R. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry* 2010;167:686-93.
16. Casey DE, Daniel DG, Tamminga C, Kane JM, Tran-Johnson T, Wozniak P et al. Divalproex ER combined with olanzapine or risperidone for treatment of acute exacerbations of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34:1330-8.
17. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57: 481-9.
18. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA et al. Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull*. 2010 Jan; 36 (1): 71-93.
19. Gazalle FK, Hallal PC, Tramontina J, Rosa AR, Andreazza AC, Zanatto V et al. Polypharmacy and suicide attempts in bipolar disorder. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007; 29: 35-8.
20. Kemp DE, Gao K, Fein EB, Chan PK, Conroy C, Obral S et al. Lamotrigine as add-on treatment to lithium and divalproex: lessons learned from a double-blind, placebo-controlled trial in rapid-cycling bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2012; 14:780-9.
21. Marken PA, Stanislav SW. Schizophrenia. Young LY, Koda-Kimble MA. *Applied Therapeutics: The Clinical Use Of Drugs*. Sixth Edition. Vancouver. 1995; Chapter:75:12.
22. Trannel TJ, Ahmed I, Goebert D. Occurrence of Thrombocytopenia in Psychiatric Patients Taking Valproate. *Am J Psychiatry* 2001; 158:128-130.
23. De Santis GC, Brunetta DM, Vilar FC, Brandão RA, de Albernaz Muniz RZ, de Lima GM et al. Hematological abnormalities in HIV-infected patients. *Int J Infect Dis*. 2011; 15:e808-11.
24. Hampson ME. Clozapine-induced thrombocytosis. *Br J Psychiatry*. 2000; 176:400.
25. Taher AT, Arabi M, Sibai H, Nasreddine W, Otrick ZK, Musallam KM et al. Carbamazepine-induced thrombocytopenia. *Blood Cells Mol Dis*. 2012; 48:197-8.

26. R Andrade R, García-Espinosa A, Pérez-Montoto A, Toledo-Sotomayor G, Ramón-González Y, Frades-García V. Neuropsychiatric symptoms caused by valproic acid. *REV NEUROL* 2010;50:62-63.
27. Schreur LI, Middeljans-Tijssen CW, Hengstman GJ, Olde Rikkert MG. Cognitive impairment and parkinsonism due to use of sodium valproate. *Tijdschr Gerontol Geriatr*. 2009; 40:29-33.
28. Lonergan E, Luxenberg J. Valproate preparations for agitation in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD003945. DOI: 10.1002/14651858.CD003945.pub3.
29. Alerta AEMPS Ácido valproico: nuevas recomendaciones de uso en niñas y mujeres con capacidad de gestación. Disponible: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_16-valproato.htm. (Acceso: 7 de Noviembre de 2014).



ORIGINALES

Diseño de un programa informático para la gestión de medicamentos en situaciones especiales en un servicio de farmacia hospitalaria

Marina Sánchez Cuervo, María Muñoz García, María Esther Gómez de Salazar López de Silanes, Teresa Bermejo Vicedo.

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.

Resumen

Objetivo: describir las funcionalidades de un programa informático para gestión de medicamentos en situaciones especiales en un Servicio de Farmacia Hospitalaria (SFH). Describir la metodología seguida para su implantación en los Servicios Médicos. Evaluar su uso tras 2 años de utilización.

Método: el diseño se realizó por farmacéuticos del SFH. Las etapas del proceso fueron: selección de una empresa de desarrollo informático, constitución de un grupo de trabajo, selección de una plataforma de desarrollo, diseño de un visor interactivo, definición de funcionalidades y de datos a procesar, creación de las bases de datos, conexión, instalación y configuración, pilotaje de la aplicación y realización de mejoras. Para la implantación en los servicios médicos se empleó una estrategia secuencial dirigida. Se evaluó la utilidad y experiencia de la aplicación tras 2 años.

Resultados: se constituyó un grupo de trabajo multidisciplinar y se desarrolló Pk_Usos®. El programa trabaja en entorno web con un visor común para todos los usuarios que permite consultar la situación del expediente en tiempo real y se adapta al procedimiento de la CFT de gestión de medicamentos en situaciones especiales. Pk_Usos® se implantó en primer lugar en el Servicio de Oncología Médica, con 15 oncólogos como usuarios del programa. En dos años se realizaron 384 solicitudes en 343 pacientes, de las cuales se autorizaron 363.

Conclusiones: Pk_Usos® es el primer software diseñado para la gestión de los medicamentos en situaciones especiales en el SFH. Es una herramienta eficiente y dinámica, que permite la optimización de tiempos a todos los profesionales implicados en el proceso.

Design of a computer program for the management of drugs in special situations in a hospital pharmacy department

Abstract

Objective: to describe the features of a computer program for management of drugs in special situations (off-label and compassionate use) in a Department of Hospital Pharmacy (PD). To describe the methodology followed for its implementation in the Medical Services. To evaluate their use after 2 years of practice.

Method: the design was carried out by pharmacists of the PD. The stages of the process were: selection of a software development company, establishment of a working group, selection of a development platform, design of an interactive Viewer, definition of functionality and data processing, creation of databases, connection, installation and configuration, application testing and improvements development. A directed sequential strategy was used for implementation in the Medical Services. The program's utility and experience of use were evaluated after 2 years.

Results: a multidisciplinary working group was formed and developed Pk_Usos®. The program works in web environment with a common viewer for all users enabling real time checking of the request files' status and that adapts to the management of medications in special situations procedure. Pk_Usos® was introduced first in the Oncology Department, with 15 oncologists as users of the program. 343 patients had 384 treatment requests managed, of which 363 are authorized throughout two years.

Conclusions: Pk_Usos® is the first software designed for the management of drugs in special situations in the PD. It is a dynamic and efficient tool for all professionals involved in the process by optimization of times.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mscuervo@salud.madrid.org (Marina Sánchez Cuervo).

PALABRAS CLAVE

Ensayos de uso compasivo; uso fuera de lo indicado; diseño de programas informáticos; condiciones diferentes a las autorizadas; medicamentos en situaciones especiales.

Farm Hosp. 2015;39(2):102-108

Introducción

En el Real Decreto (RD) 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales¹, el acceso a los medicamentos en investigación puede realizarse de forma individualizada para un paciente que no forme parte de un ensayo clínico (uso compasivo), o acogiéndose a una autorización temporal de uso por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para un grupo de pacientes. El RD también incluye el uso de medicamentos aprobados cuando existe la necesidad de utilizarlos en condiciones diferentes a las autorizadas o fuera de indicación de su Ficha Técnica (UFI). Con ello, se eliminó la necesidad de autorización previa individual en cada caso por parte de la AEMPS, reforzándose la responsabilidad de los centros sanitarios, la información a los pacientes, y la vigilancia de su uso.² La necesidad de cumplir los requisitos dispuestos en el RD, así como que quede justificado convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento y de informar al paciente de los posibles beneficios y los riesgos potenciales para obtener su consentimiento informado conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre impulsó la creación de Comisiones Intrahospitalarias de evaluación de los UFI y usos compasivos en los centros, lo que genera una gran burocracia, para médicos, farmacéuticos y gestores.

La utilización de medicamentos fuera de indicación (UFI) es amplia y algunos estudios la cifran en torno al 20% del global³, aunque en patologías oncológicas puede llegarse a valores entre el 50% y el 75%, según una estimación del National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁴. Otros grupos de fármacos que se prescriben muy frecuentemente en condiciones diferentes a las recogidas en su Ficha Técnica, son los anticonvulsivantes (74%), antipsicóticos (60%) o antibióticos (41%).³ Por otro lado, estudios europeos muestran que entre la población pediátrica el uso de medicamentos fuera de indicación afecta al menos a uno de cada tres niños hospitalizados, alcanzando hasta el 90% en los neonatos ingresados en unidades de cuidados intensivos. Los fármacos que más se prescriben en estas condiciones en pacientes pediátricos son analgésicos, antibióticos y broncodilatadores.⁵

En el año 2008, antes de la publicación del RD 1015/2009, la Comunidad Autónoma de Madrid solicitó información de los UFI tanto a sus hospitales públicos como a la AEMPS, con el fin de analizar cuál era la situación en ese momento, constatándose que se había tratado en estas condiciones a un elevado número de pa-

KEYWORDS

Compassionate use trial; off-label use; software design; conditions other than those authorized; drugs in special situations.

Farm Hosp. 2015;39(2):102-108

cientes para multitud de patologías (más de mil combinaciones fármaco-situación clínica), observándose además una gran variabilidad entre los hospitales.^{6,7}

Por tanto, esta práctica constituye un reto para el farmacéutico no sólo en términos burocráticos, sino médico-legales e incluso éticos⁸, situándole muchas veces en una posición difícil.⁹ Las nuevas tecnologías pueden facilitar el procedimiento de trabajo al permitir la transmisión ágil y una comunicación fluida de la información relevante para la validación del tratamiento, necesaria para su dispensación y adecuado seguimiento. Esta información incluye no sólo el diagnóstico, sino también la evidencia científica que sustenta el uso del medicamento a utilizar y su objetivo terapéutico.⁹

Así, los objetivos de este estudio son definir las funcionalidades de un programa informático para gestión de medicamentos en situaciones especiales, describir el proceso de implantación en los Servicios Médicos y analizar la utilidad tras 2 años de utilización por parte del Servicio de Oncología Médica.

Métodos

El plan estratégico 2011-2015 del SFH incluía entre sus objetivos el diseño de una aplicación informática que permitiera centralizar y agilizar la gestión de medicamentos en situaciones especiales. Por otro lado, desde la entrada en vigor del RD 1015/2009, en el hospital se había creado una Subcomisión derivada de la Comisión de Farmacia y Terapéutica encargada de evaluar semanalmente todas las solicitudes de medicamentos en situaciones especiales.

Para el desarrollo de la aplicación se realizaron las siguientes acciones:

1. Selección de una empresa informática.
2. Elección de una plataforma de desarrollo de fácil manejo, intuitiva, adaptable y abierta a la posibilidad de utilización progresiva por farmacéuticos, médicos y personal administrativo.
3. Diseño de un visor interactivo adaptado al procedimiento específico de gestión de medicamentos en situaciones especiales aprobado en el Servicio de Farmacia. Definición de las funcionalidades de la aplicación informática: acceso multiusuario restringido y diferentes perfiles de utilización, gestor documental, trazabilidad, generación de mensajes de correo electrónico, generación de ficheros xml compatibles con la aplicación informática de Medicamentos en Situaciones Especiales de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), conexión con

el Sistema de Gestión Integral del Medicamento del SF (HospWin®) e indicadores para la explotación de datos.

4. Selección de los datos a procesar por la aplicación informática. Se definió la información mínima necesaria para la correcta gestión de las solicitudes de medicamentos en situaciones especiales:
 - a. Paciente: datos de filiación, datos demográficos y datos antropométricos.
 - b. Medicamentos y patologías, incluyendo la existencia o no de protocolo de uso frecuente.
 - c. Usuarios del sistema.
5. Creación de las bases de datos de pacientes, medicamentos y usuarios del sistema e integración en la aplicación informática.
6. Conexión de la aplicación con otros programas informáticos. Se habilitó una funcionalidad de generación de mensajes de correo electrónico así como una conexión con el Sistema Integral de Gestión del Medicamento HospWin®.
7. Instalación y configuración de la aplicación web en un servidor y habilitación de copias de seguridad del sistema.
8. Pilotaje de la aplicación web en el Servicio de Farmacia y realización de mejoras.

Para la implantación del uso de la aplicación informática en los servicios médicos se empleó una estrategia secuencial dirigida. Se elaboró un cronograma en función del número de solicitudes y usuarios, seleccionándose el servicio médico en el cual se implantaría por primera vez el uso de la aplicación por los médicos. Se realizó una sesión informativa donde se presentó el programa a los médicos y posteriormente, un curso de formación específico.

Para evaluar el uso de la aplicación informática, tras un periodo de funcionamiento de 9 meses desde su implantación, se recogieron los siguientes datos durante un periodo de 2 años:

1. Número de médicos usuarios de la aplicación informática
2. Número total de solicitudes
 - a. Número de solicitudes autorizadas
 - b. Número de solicitudes no autorizadas
3. Número de solicitudes de UFI
4. Número de solicitudes de UC
5. Número de solicitudes evaluadas por la Subcomisión de Farmacia y Terapéutica.
6. Número de solicitudes correspondientes a un protocolo de uso autorizado
7. Número de solicitudes con seguimiento de uso
8. Número de pacientes
9. Número de principios activos

Resultados

La empresa informática seleccionada fue PkSiam® (Sistemas informáticos a medida). Se constituyó un grupo de trabajo formado por tres farmacéuticos, dos informáticos, un médico y un auxiliar administrativo. El grupo asignó responsabilidades y diseñó un cronograma de actuación.

El programa se desarrolló en un entorno de trabajo web al cual se accede a través de la Intranet del hospital. El programa fue denominado Pk_Usos® y cumple con la Ley Orgánica 15/99 de Protección de Datos de Carácter Personal. Los usuarios, con diferentes perfiles de acceso, acceden al programa mediante contraseñas de seguridad previamente definidas, quedando registradas en cada uno de los cambios que realicen.

Pk_Usos® presenta un visor común para todos los usuarios (médicos, farmacéuticos, personal administrativo y miembros de la Subcomisión de Farmacia y Terapéutica) que permite consultar la situación del expediente en tiempo real (figura 1).

El software procesa la información procedente de tres bases de datos:

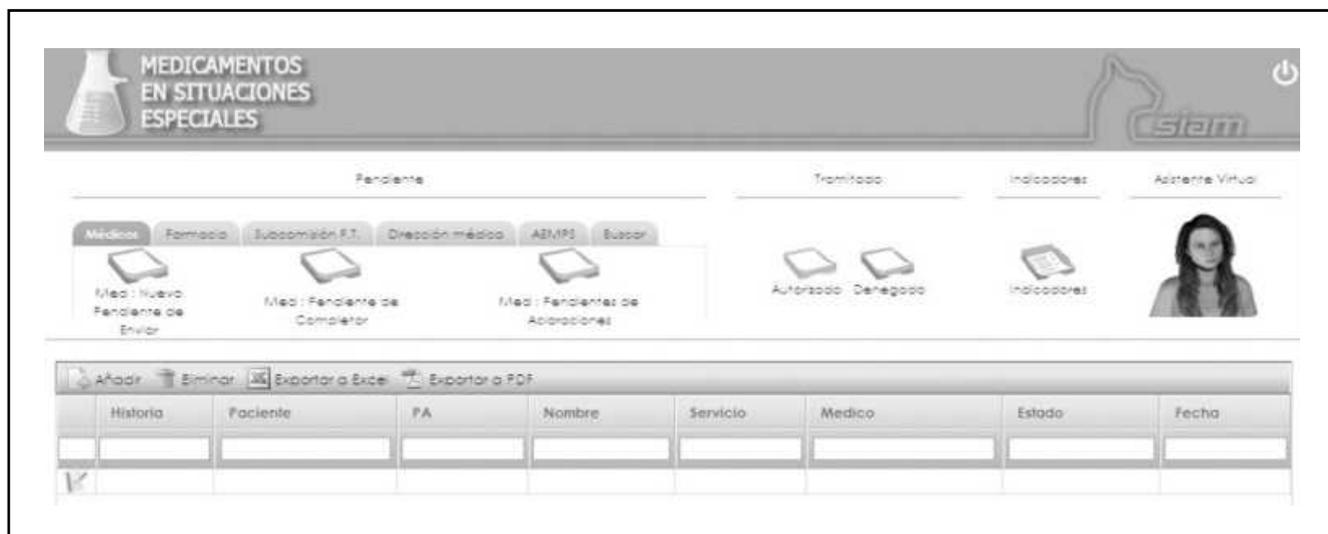


Figura 1. Visor general de la aplicación Pk_Usos®.

Tabla 1. *Perfiles de usuario y privilegios de acceso.*

Perfil de usuario	Privilegios de acceso
Farmacéutico administrador	Tiene acceso a la gestión de las tres bases de datos; puede dar de alta y modificar las bases de datos de pacientes, especialidades y usuarios así como realizar cualquier cambio de estado de las solicitudes.
Farmacéutico	Puede consultar la situación de las solicitudes de todos los servicios clínicos.
Médico	Puede dar de alta pacientes, crear nuevas solicitudes y consultar la situación de las mismas pertenecientes a su servicio.
Miembro de la Subcomisión de Farmacia y Terapéutica	Puede consultar la situación de las solicitudes de todos los servicios clínicos
Auxiliar administrativo del Servicio de Farmacia	Puede consultar la situación de las solicitudes de todos los servicios clínicos y realizar cambios de estado de las solicitudes previamente definidos por el farmacéutico administrador.

Tabla 2. *Estados en los que puede encontrarse una solicitud*

Estados en los que puede encontrarse una solicitud

Médico nuevo pendiente de enviar: Es el estado en el cual el prescriptor puede iniciar una nueva solicitud de UFI o de UC. Cuando considere que está completa, la colocará en la bandeja Farmacia pendiente de tramitar.

Médico pendiente de completar: Estado al que se devuelve la solicitud cuando falta información imprescindible en la misma.

Médico pendiente de aclaraciones: Estado al cual se devuelve la solicitud una vez que ésta ha sido revisada por la Subcomisión de Farmacia y Terapéutica y se le han solicitado al prescriptor las aclaraciones pertinentes.

Farmacia pendiente de tramitar: Bandeja que el farmacéutico ha de revisar diariamente para gestionar las nuevas solicitudes que realicen los prescriptores.

Subcomisión pendiente: Estado en el que se colocan todas aquellas solicitudes de UFI o UC que no tienen protocolo utilización frecuente y por tanto han de ser evaluados por la Subcomisión de Farmacia y Terapéutica.

Dirección pendiente de firma: Las solicitudes se sitúan en este estado, cuando presentan una evaluación favorable por parte de la Subcomisión de Farmacia y están pendientes del aval de Dirección Médica.

Dirección denegado: Las solicitudes se sitúan en este estado, cuando presentan una evaluación no favorable por parte de la Subcomisión de Farmacia y están pendientes del aval de Dirección Médica.

AEMPS pendiente de enviar: Solicitudes con evaluación favorable por parte de la Subcomisión avalada por la Dirección Médica del Hospital que requieren autorización por parte de la AEMPS y están pendientes de enviar a la misma.

AEMPS enviado: Solicitudes enviadas a la AEMPS pendientes de una resolución por parte de la misma.

Consejería pendiente de enviar: Solicitudes con evaluación favorable por parte de la Subcomisión avalada por la Dirección Médica del Hospital que requieren autorización por parte de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid (SERMAS) y están pendientes de enviar a la misma.

Consejería enviados: Solicitudes enviadas al SERMAS pendientes de una resolución por parte de la misma.

Autorizado: solicitudes autorizadas por los organismos pertinentes cuya resolución aún no ha sido comunicada al prescriptor (no avisado) o ya ha sido informada (avisado).

No autorizado: Solicitudes no autorizadas por alguno de los organismos pertinentes en el proceso de evaluación cuya resolución aún no ha sido comunicada al prescriptor (no avisado) o ya ha sido informada (avisado).

1. Base de datos de pacientes:
 - a. Datos de filiación: nombre y apellidos, número de historia clínica.
 - b. Datos demográficos: fecha de nacimiento, sexo.
 - c. Datos antropométricos: altura y peso. A partir de ellos se calcula automáticamente la superficie corporal según la fórmula de Dubois & Dubois.
2. Base de datos de especialidades farmacéuticas: en conexión con el Programa de Gestión Integral del Medicamento del Servicio de Farmacia, Hospiwin® (permite añadir en cualquier momento nuevas especialidades no solicitadas previamente. Incluye código nacional, nombre registrado, principio activo, dosis, frecuencia y vía de administración habitual, coste unitario).
3. Base de datos de usuarios: nombre y apellidos, usuario, contraseña, servicio, correo electrónico y teléfono de contacto. Existen los siguientes tipos de usuario: farmacéutico administrador, farmacéutico, médico, miembro de la Subcomisión de Farmacia y Terapéutica y auxiliar administrativo del Servicio de Farmacia (tabla 1).

La información básica de cada solicitud registrada, según lo establecido por la Comisión de Farmacia y Terapéutica, es la siguiente:

- a. Datos del paciente: nombre y apellidos, número de historia clínica, fecha de nacimiento, sexo.
- b. Datos del prescriptor: nombre y apellidos, teléfono y/o correo electrónico de contacto, Servicio Médico.
- c. Existencia o no de protocolo de utilización autorizado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica.
- d. Fármaco solicitado: especialidad, vía de administración, posología y frecuencia, duración estimada del tratamiento. Se dispone de un campo de texto libre donde se puede explicar el esquema de tratamiento.
- e. Indicación registrada del fármaco.
- f. Indicación solicitada.
- g. Tratamientos anteriores recibidos por el paciente.
- h. Alternativas y justificación del motivo por el cual no se utilizan.
- i. Objetivo del tratamiento: diagnóstico, terapéutico y/o paliativo.
- j. Informe clínico detallado.
- k. Consentimiento informado firmado por prescriptor y paciente.
- l. Evidencia científica que avale la solicitud.

Los posibles estados de una solicitud se definen en la tabla 2. El visor adaptado al procedimiento específico de gestión de medicamentos en situaciones especiales cuenta con dos módulos:

- a. Pk_Usos®_Gestión de expedientes: permite el acceso a todos los usuarios. Es el módulo del

programa en el que se introducen nuevas solicitudes y donde éstas se mueven entre los distintos estados descritos (figura 2).

- b. Pk_Usos®_Maestras: módulo de gestión de las bases de datos, al cual solo tienen acceso los usuarios autorizados. Este módulo permite dar de alta y modificar el perfil de usuarios, crear nuevos principios activos y especialidades así como la creación de nuevas codificaciones. Asimismo permite modificar datos de pacientes, la creación de nuevos estados para las solicitudes y la conexión entre los mismos.

El programa permite exportar datos en formato excel y pdf en cada uno de los estados, filtrar, buscar expedientes, conocer su situación en tiempo real, obtener indicadores, gestionar la documentación, realizar un seguimiento de las solicitudes y conocer el coste estimado de los tratamientos. En cuanto a las conexiones con otros programas informáticos, se diseñó un procedimiento para la actualización periódica de la base de datos de especialidades farmacéuticas a partir del Sistema de Gestión Integral del Medicamento del Servicio de Farmacia, Hospiwin®. Asimismo se estableció un mecanismo de comunicación entre usuarios del programa utilizando para ello una cuenta de correo electrónico predefinida. Por último, se realizó la instalación y configuración de la aplicación web en un Servidor, que permite realizar copias de seguridad diarias.

Se seleccionó el Servicio de Oncología Médica para implantar la aplicación informática Pk_Usos®, por ser el que mayor número de solicitudes de UFI y UC realiza anualmente. Se formó a 15 oncólogos como usuarios del programa.

En el periodo de dos años se han realizado un total de 384 solicitudes en 343 pacientes de las cuales se han autorizado 363 (94,5% del total).

De las solicitudes realizadas, 341 eran de medicamentos ya comercializados en España tramitados como uso fuera de indicación y 43 eran medicamentos solicitados como Uso Compasivo a través de la AEMPS, implicando un total de 56 principios activos diferentes.

247 solicitudes (64,3%) fueron evaluadas por la Subcomisión de Farmacia y Terapéutica, y las otras 137 (35,7%) correspondían a un protocolo de uso autorizado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica y por la Dirección Médica del Hospital.

De las 247 solicitudes evaluadas y autorizadas por la Subcomisión de Farmacia y Terapéutica, en 3 (1,2%) se requirió un seguimiento de uso en términos de eficacia y seguridad en el plazo considerado oportuno.

Discusión

Desde la entrada en vigor del Real Decreto (RD) 1015/2009 la utilización de medicamentos autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha

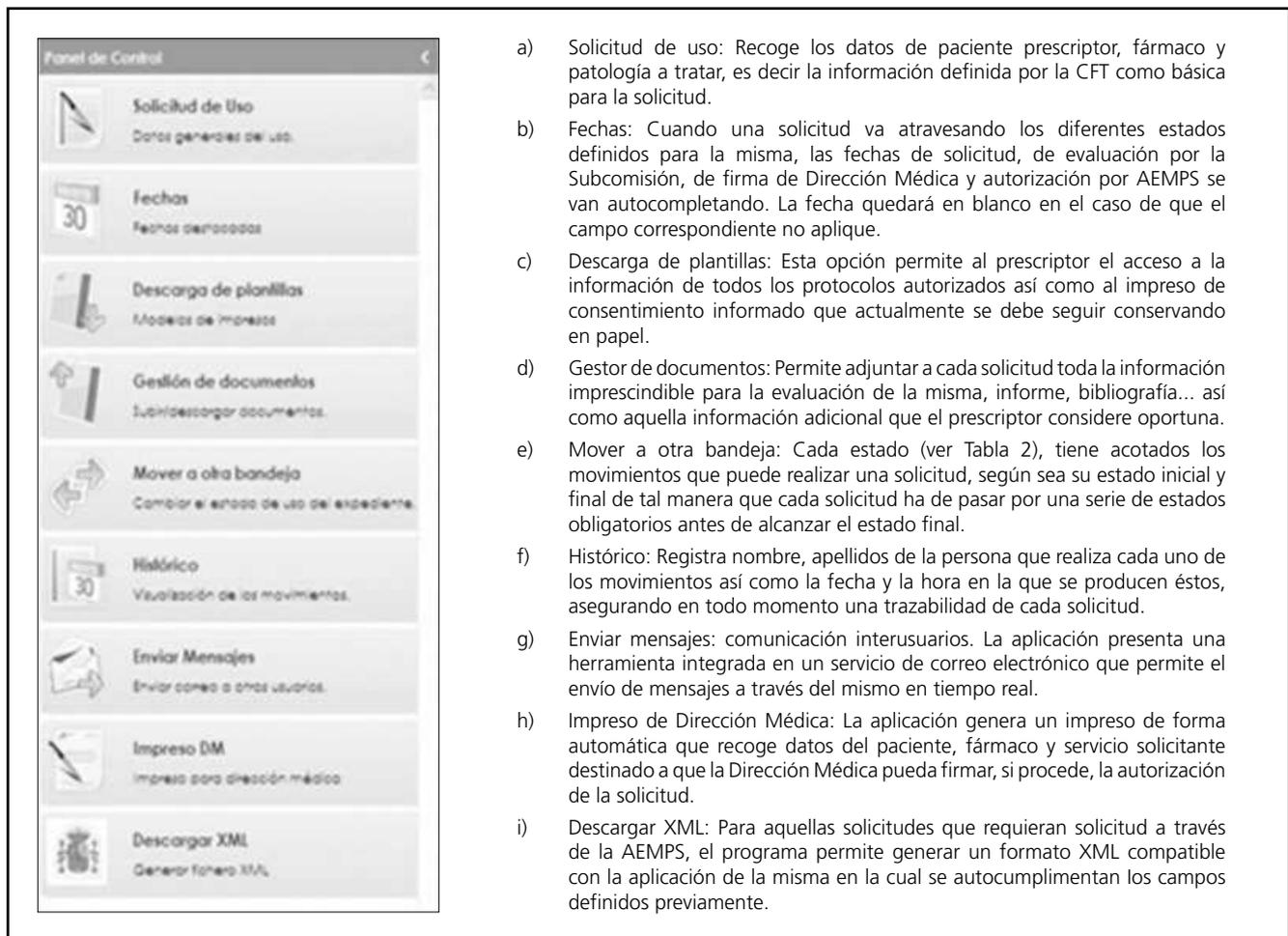


Figura 2: Panel de control de cada solicitud.

técnica¹ recae en el ámbito de responsabilidad del médico prescriptor, no requiriéndose una autorización caso por caso por parte de la AEMPS. Este hecho supuso un punto de inflexión para los SFH y los centros hospitalarios, en pro de dar cumplimiento a lo especificado en el mismo⁶. Al igual que en otros países, el abordaje multidisciplinar de la evaluación del empleo de fármacos en condiciones diferentes a las autorizadas garantiza su uso racional y eficiente¹⁰.

PK_Usos[®] es el primer software diseñado para esta finalidad en este ámbito, siendo una herramienta ágil que permite la optimización de tiempos del proceso a todos los profesionales implicados en el mismo. Desaparece la información en papel y es accesible en tiempo real para todos. Su desarrollo específico en el SFH facilita los posteriores trámites a la AEMPS a través de la presentación de solicitudes por medios telemáticos, así como el seguimiento de los tratamientos y la explotación de los datos derivados de ellos para mejorar la práctica asistencial del centro. Es una herramienta adaptable a los procedimientos de los diferentes SFH.

El alto número de expedientes tramitados a través de PK_Usos desde su implantación denota su facilidad

- Solicitud de uso: Recoge los datos de paciente prescriptor, fármaco y patología a tratar, es decir la información definida por la CFT como básica para la solicitud.
- Fechas: Cuando una solicitud va atravesando los diferentes estados definidos para la misma, las fechas de solicitud, de evaluación por la Subcomisión, de firma de Dirección Médica y autorización por AEMPS se van autocompletando. La fecha quedará en blanco en el caso de que el campo correspondiente no aplique.
- Descarga de plantillas: Esta opción permite al prescriptor el acceso a la información de todos los protocolos autorizados así como al impreso de consentimiento informado que actualmente se debe seguir conservando en papel.
- Gestor de documentos: Permite adjuntar a cada solicitud toda la información imprescindible para la evaluación de la misma, informe, bibliografía... así como aquella información adicional que el prescriptor considere oportuna.
- Mover a otra bandeja: Cada estado (ver Tabla 2), tiene acotados los movimientos que puede realizar una solicitud, según sea su estado inicial y final de tal manera que cada solicitud ha de pasar por una serie de estados obligatorios antes de alcanzar el estado final.
- Histórico: Registra nombre, apellidos de la persona que realiza cada uno de los movimientos así como la fecha y la hora en la que se producen éstos, asegurando en todo momento una trazabilidad de cada solicitud.
- Enviar mensajes: comunicación interusuarios. La aplicación presenta una herramienta integrada en un servicio de correo electrónico que permite el envío de mensajes a través del mismo en tiempo real.
- Impreso de Dirección Médica: La aplicación genera un impreso de forma automática que recoge datos del paciente, fármaco y servicio solicitante destinado a que la Dirección Médica pueda firmar, si procede, la autorización de la solicitud.
- Descargar XML: Para aquellas solicitudes que requieran solicitud a través de la AEMPS, el programa permite generar un formato XML compatible con la aplicación de la misma en la cual se autocumplan los campos definidos previamente.

de uso y versatilidad. PK_Usos permite el seguimiento del uso de medicamentos especiales en el centro, tanto para el farmacéutico como para el médico y los miembros de la Subcomisión de Farmacia y Terapéutica, lo que sin duda puede contribuir a mejorar el uso racional del medicamento y la asistencia al paciente. La aplicación facilita los trámites burocráticos a todos los profesionales implicados en el circuito, y ofrece un acceso fácil para la consulta por parte de los farmacéuticos del resto de áreas del SFH. PK_Usos[®] permite que simultáneamente quede debidamente documentado el UFI de medicamentos en el centro, conforme a lo especificado en el Real Decreto (RD) 1015/2009. Para el Servicio de Oncología Médica, donde el empleo de fármacos es condiciones diferentes a las autorizadas es muy frecuente^{4,8,11}, la agilidad en las gestiones de los mismos puede ser muy beneficiosa. Considerando que en el 22,3% de otras enfermedades está descrito el uso de fármacos off-label, el empleo de PK_Usos[®] en otros Servicios del hospital también sería conveniente^{5,12}.

Entre las limitaciones actuales de PK_Usos se encuentran la falta de codificación de diagnósticos según la clasificación Meddra empleada por la AEMPS. Sin embargo,

es una aplicación que permite su adaptación a cualquiera de ellos.

PK_Usos es una herramienta útil, intuitiva, dinámica y tiempo-eficiente en el trabajo del Farmacéutico de Hospital. Puede implementarse como ayuda a la gestión del uso de los medicamentos en situaciones especiales en el hospital.

Bibliografía

1. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín Oficial del Estado. [citado 09-06-2012]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf>.
2. Acceso a medicamentos en situaciones especiales. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [citado 09-06-2012]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/home.htm>.
3. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med* 2006;166(9):1021-26.
4. Soares M. "Off-label" indications for oncology drug use and Drug-Compendia: History and current status. *J Oncol Pract* 2005;1:102-5.
5. Choonara I, Conroy S. Unlicensed and off-label drug use in children: implications for safety. *Drug Saf.* 2002;25(1):1-5.
6. Cruz Martos E. Uso de medicamentos fuera de la indicación autorizada. Legislación de comunidades autónomas. Ponencia en el 55º Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Madrid. 21/10/2011. [citado 09-06-2012]. Disponible en: http://www.sefh.es/55congresoInfo/documentos/7_21_9_cruz.pdf.
7. Vélez Díaz-Pallarés M, Pérez Menéndez-Conde C, Sánchez Cuervo M, Bermejo Vicedo T. Consumo de medicamentos de uso compasivo en un hospital general. *Rev O.F.I.L.* 2009;19(3):36-43.
8. Bernardi A, Pegoraro R. The ethics of off-label use of drugs: oncology pharmacy in Italy. *J Clin Pharm Ther* 2008;33(2):95-9.
9. Rupp MT. The pharmacist's role in off-label prescribing—reply. *Arch Intern Med* 2010;170(7):658.
10. Le Jeunne C1, Billon N, Dandon A; participants of round table N° 3 of Giens XXVIII (th), Berdaï D, Adgibi Y et al. Off-label prescriptions: how to identify them, frame them, announce them and monitor them in practice? *Thérapie* 2013;68(4):225-39.
11. Mehr SR. The complexity of covering off-label use for a multitude of oncology regimens. *Am J Manag Care* 2012;18(5 Spec No.):SP242-7.
12. García-Sabina A, Rabuñal Rey R, Martínez-Pacheco R. Revisión sobre el uso de medicamentos en condiciones no incluidas en su ficha técnica. *Farm Hosp* 2011;35(5):264-77.



ORIGINALES

Adherencia en pacientes en tratamiento crónico: resultados del "Día de la Adherencia" del 2013

Olatz Ibarra Barrueta¹, Ramón Morillo Verdugo², Nuria Rudi Sola³, José Manuel Ventura Cerdá⁴ y Herminia Navarro Aznárez⁵

¹Farmacia. Hospital de Galdakao- Usansolo. Galdakao. Vizcaya. ²Farmacia. Complejo Hospitalario de Especialidades Virgen de Valme. Sevilla. ³Farmacia. Corporació Sanitària Parc Tauli. Sabadell. Barcelona. ⁴Farmacia. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. ⁵Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet. España.

Resumen

Objetivo: Conocer el nivel de adherencia en pacientes en tratamiento crónico que acudieron al hospital el 15 de noviembre del 2013 en el marco del "día de la adherencia"

Métodos: Estudio trasversal, observacional, multicéntrico, realizado en 43 hospitales nacionales, para conocer el nivel de adherencia utilizando los cuestionarios de Haynes- Sackett y Morisky- Green, además de una escala analógica visual y preguntas relacionadas con la complejidad del tratamiento y la adherencia selectiva. Se realizó un análisis descriptivo y se calculó la concordancia entre los distintos métodos.

Resultados: Se recogieron 723 encuestas principalmente en el área de pacientes externos, siendo el 43% de las encuestadas mujeres, con una mediana de edad de 51 años y tomando 3 medicamentos al día.

Según el test de Haynes- Sackett, el 10,8% de los pacientes refirieron tener dificultades para tomar su tratamiento. En cambio, un 56,4% de los pacientes fueron cumplidores totales según el cuestionario de Morisky- Green, aunque al considerar únicamente la pregunta relacionada con la omisión de la toma, eran adherentes un 77% de los pacientes.

Al aplicar la escala analógica visual, el 71% de los pacientes consideró su adherencia como buena, superior al 80%. Y un 11% de los pacientes presentaron una adherencia selectiva, refiriendo no tomar por igual todos los fármacos.

El test de concordancia entre los distintos cuestionarios, considerando el cuestionario de Morisky- Green como Gold estándar, fue débil.

Conclusión: En nuestro estudio solamente un 56% de los pacientes en tratamiento crónico presentaron un nivel de adherencia total o perfecto.

Adherence in patients with chronic treatment: data of "Adherence Day 2013"

Abstract

Objective: The primary objective of this study was to evaluate the adherence level in chronic conditions patients during "The Adherence Day" celebrated on November 15, 2013.

Methods: We performed a transversal, observational and multicenter study at 43 Spanish hospitals, in order to estimate adherence in chronic treatments. We used the validated questionnaires Haynes- Sackett and Morisky- Green to measure medication adherence; but also a visual analogue scale and questions related with treatment complexity and selective adherence were applied. We performed a descriptive analysis and the closeness of agreement between questionnaires results.

Results: A total of 723 surveys were collected especially among outpatients. 43% of the participants were women, with a median age of 51 and taking 3 drugs per day.

10.8% of the patients reported to have difficulty taking their pills according to Haynes- Sackett test. However, depending on Morisky- Green questionnaire, 56.4% of the participants were totally compliant; but considering only the question about forgetfulness, more were adherents (77%).

71% of the patients considered their compliance level as good (more than 8) according to visual analogue scale. And 11% presented a selective adherence, no taking equally well all the medications.

The closeness of agreement between questionnaires and Morisky- Green test, as gold standard, was poor for Haynes- Sackett and weak for visual analogue scale.

Conclusions: In our study only 56% of the patients with chronic treatment had a perfect adherence.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariaolatz.ibarrabarrueta@osakidetza.net (Olatz Ibarra Barrueta).

PALABRAS CLAVE

Adherencia; Cuestionario; Atención farmacéutica

Farm Hosp. 2015;39(2):109-113

Introducción

La adherencia terapéutica o cumplimiento ha sido definida por la OMS¹ como "el grado en que la conducta de un paciente, en relación a la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación en los hábitos de vida, se ajusta a las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario". Más concretamente, la International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), Medication Compliance and Persistence Workgroup², la define como "la medida en que el paciente toma la medicación tal y como le ha sido prescrita (en dosis e intervalo posológico)".

La falta de la adherencia en los tratamientos crónicos es un problema universal y real que compromete la efectividad de los mismos y se traduce en unos peores resultados en salud con un impacto negativo en el gasto sanitario¹. Según la OMS, se estima que la adherencia media a tratamientos crónicos en países desarrollados ronda el 50%; aunque si no medimos la adherencia de forma continuada desconocemos la magnitud "real" del problema en nuestro entorno.

La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) siendo consciente de la importancia de la adherencia ha venido desarrollando distintas actividades para ponerla en valor, entre ellos la campaña del día de la adherencia y la creación del grupo de trabajo para la mejora de la adherencia farmacoterapéutica ADHEFAR.

"El Día de la adherencia", es una jornada de concienciación promovida por la SEFH y avalada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, y cuyo objetivo principal es difundir entre los pacientes y la sociedad la importancia de una adecuada adherencia a los tratamientos farmacológicos y su repercusión sobre la salud. Esta actividad se inició en el 2008 y se realiza anualmente el 15 de noviembre.

Con la idea de darle continuidad al día de la adherencia se creó el grupo ADHEFAR. Su objetivo principal es difundir el concepto de adherencia terapéutica y las posibilidades que la atención farmacéutica puede ofrecer para mejorarla. Otros objetivos más específicos son mejorar el modelo asistencial en el ámbito de la farmacia hospitalaria para optimizar los niveles de adherencia en la población atendida en los Servicios de Farmacia Hospitalaria (SFH); diseñar, validar y aplicar herramientas de apoyo a la adherencia desde la perspectiva de la atención farmacéutica y en colaboración multidisciplinar; fomentar la docencia e investigación en el campo de la adherencia terapéutica y desarrollar un modelo de comunicación efectiva con sociedades científicas y asociaciones de pacientes para alcanzar un marco óptimo de utilización de los medicamentos.

KEYWORDS

Adherence; Questionnaires; Pharmaceutical care

Farm Hosp. 2015;39(2):109-113

La idea clave en la campaña del 2013 fue transmitir al paciente la importancia de tomar bien la medicación y como en años anteriores, a través de carteles y dípticos informativos, se pretendió dar a conocer a los ciudadanos que los farmacéuticos de hospital podían ayudarles a resolver dudas y a ofrecerles consejos para lograr un buen cumplimiento del tratamiento. Además, en el 2013, se realizó una encuesta con el objetivo de conocer el nivel de adherencia a los tratamientos crónicos entre los pacientes que acudieron al hospital ese día.

Métodos

Estudio trasversal, observacional, multicéntrico y de ámbito nacional, cuyo objetivo fue conocer el nivel de adherencia al tratamiento farmacológico en los pacientes que acudieron a diferentes áreas asistenciales del hospital (pacientes externos, ingresados, pacientes atendidos en urgencias, etc.), así como residentes de centros sociosanitarios, el día 15 de noviembre del 2013.

Para la estimación de la adherencia, se realizó una encuesta para ser cumplimentada por el propio paciente con la ayuda de los farmacéuticos de los SFH, que incluía dos cuestionarios validados de adherencia (Haynes- Sackett (HS) y Morisky- Green (MAQ)), una escala analógica visual (EVA) para estimar la autopercepción de la adherencia y preguntas relacionadas con la complejidad del tratamiento y con la posibilidad de que la adherencia fuese diferente para los distintos medicamentos (adherencia selectiva). Dicho formulario estaba disponible a través de la aplicación informática de la página web de la SEFH.

Para medir la adherencia se seleccionaron dos cuestionarios ampliamente recomendados en tratamientos crónicos. El cuestionario HS³, valora la dificultad percibida por el paciente para seguir el tratamiento y el MAQ es un cuestionario rápido de pasar y fácilmente puntuable por el clínico; además de ser uno de los más ampliamente utilizados y estar validado en un amplio rango de patologías crónicas⁷. Consta de sólo cuatro preguntas y considera al paciente como no adherente cuando se contesta incorrectamente a cualquiera de ellas.

Se realizó un análisis descriptivo, en el que las variables continuas con distribución normal se expresan como media con la desviación (DE), o como mediana con rango intercuartílico (IQR), si no es normal; mientras que las variables categóricas se expresan en porcentajes.

Para medir el grado de concordancia en la adherencia entre variables cualitativas dicotómicas o categóricas se utilizó el índice de kappa (k), considerando como Gold estándar o método de referencia el resultado del cuestionario MAQ.

Resultados

El número de hospitales que participaron en el Día de la Adherencia fue 115, la mayoría de ellos colaboraron en la difusión de dípticos, colocación de pósteres y distribución de pastilleros a los pacientes. De estos, 43 hospitales y centros socio-sanitarios contribuyeron en la realización de las encuestas.

Se recogieron 723 encuestas de otros tantos pacientes en tratamiento crónico. En 566 encuestas se indicó el área de aplicación, 84% se recogieron entre los pacientes externos, 7% en pacientes atendidos en urgencias y 5,3% entre pacientes ingresados; y mas marginalmente en centros socio sanitarios y hospital de día, como se indica en la figura 1.

En cuanto a las características sociodemográficas (tabla 1), el 43% de los encuestados fueron mujeres, la mediana de edad fue de 51 años (IQR 41-65 años) y solo 19 pacientes tenían menos de 18 años.

De acuerdo con el test de HS, el 10,8% de los pacientes refirieron tener dificultades en seguir su tratamiento.

Según el test de MAQ, el 56,4% de los pacientes fueron cumplidores, no olvidaban tomar nunca la medicación, respetaban siempre el horario de las tomas y no abandonaban el tratamiento cuando se encontraban bien o cuando les sentaba mal.

Analizando cada una de las preguntas por separado, consideramos que el 23% de los pacientes referían olvidar la medicación alguna vez; un 89% tomaban la medicación a las horas indicadas; mientras que un 14% dejaban de tomar la medicación cuando se encontraba bien

y el 19% cuando la medicación le sentaba mal. Es decir, que cuando se consideraba únicamente la primera pregunta relacionada con la omisión de la toma, el 77% de los pacientes refirieron olvidar alguna toma.

En cuanto a la autopercepción del paciente acerca de la adherencia medida con EVA, el 71% de los pacientes consideró su adherencia como buena, superior al 80%.

En cuanto a la complejidad del tratamiento, se valoró tanto el número de medicamentos diarios, como el número de tomas al día. La mayoría (80%) de los pacientes tomaba entre 1 y 5 medicamentos diariamente, siendo la mediana de 3 (IQR 2-5). Un 29% de los pacientes era poli medicado con más de cinco medicamentos al día. Mientras que un 37% tomaba su medicación en una única toma diaria, el 26% en dos y el 24% en tres tomas al día.

El 11% de los pacientes presentaron una adherencia selectiva, refiriendo no tomar por igual todos los fármacos. Entre los motivos que alegaron algunos pacientes estaban principalmente los olvidos, el hecho de no tener todos los medicamentos la misma importancia o por temas de tolerancia.

El test de concordancia entre los distintos cuestionarios, fue pobre para el test de HS ($k=0,123$, EE 0,026) y débil para EVA mayor al 80% ($k=0,357$ EE 0,034). El cuestionario MAQ y el EVA, tuvieron una concordancia del 69,6% (48,4% fueron adherentes en los dos métodos y 21,2% no adherentes), pero difirieron en la consideración en un 30,4% (8% fueron adherentes para el MAQ y no adherentes para la escala y un 22,4% fueron adherentes según la escala y no lo eran para el MAQ).

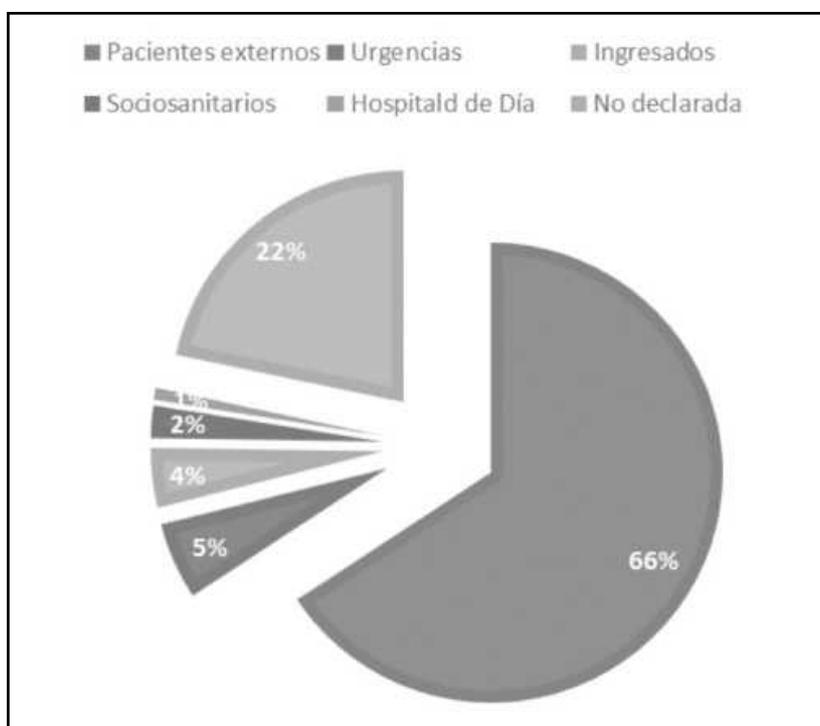


Figura 1. Áreas de aplicación de la encuesta.

Tabla 1. Resultados de la encuesta.

Datos encuesta	N, %
Número de encuestas	723
Sexo femenino (%)	309 (42,7%)
Edad media, años (IQR 25-75)	51 (41-65)
Nº Medicamentos/día (Mediana, rango)	3 (2-5)
Nº tomas/ día (%)	
	qd 37%
	bid 26%
	tid 24%
> 3 veces / día	13%
HS- Pacientes con dificultad en su tratamiento	10,8%
MAQ- No adherentes	56,4%
	Olvidos 23%
	No adherencia al horario 11%
	No adherencia cuando se encuentra bien 14%
	No adherencia por tolerancia 19%
EVA-% pacientes con EVA >8	71%

Pie de página: qd- una vez al día; bid- dos veces al día; tid- tres veces al día; HS- Haynes- Sackett; MAQ- Morisky- Green; EVA- escala analógica visual.

Discusión

En nuestra población de pacientes, la mayoría no tuvieron dificultad para seguir el tratamiento y algo más de la mitad fueron adherentes según el cuestionario MAQ dato similar al aportado por la OMS¹.

Existió discrepancia entre las diferentes estimaciones de adherencia de nuestro estudio, siendo los datos de adherencia del EVA y HS más altos que el obtenido en el MAQ y el nivel de concordancia del EVA y HS respecto al MAQ bajo.

En la revisión de Shi et al.⁸, donde estudiaron el grado de concordancia entre la medida de adherencia por cuestionarios y los dispositivos electrónicos de monitorización de medicación tipo MEMS, se concluyó que los cuestionarios muestran una correlación moderada o alta con los MEMS y podrían considerarse para monitorizar la adherencia de forma prospectiva. Además, en el mismo artículo los investigadores consideran que el cuestionario MAQ presenta buenas propiedades psicométricas para su aplicación en la práctica clínica. Por todo ello, a la hora de valorar los datos de nuestro estudio consideramos el cuestionario MAQ como el de referencia aunque presenta la limitación de que mide la adherencia como una variable dicotómica en lugar de una variable continua perdiendo mucha información⁹.

Como comenta el informe del NICE¹⁰, no tenemos un *Gold estándar* para medir la adherencia y los cuestionarios de adherencia auto-referida varían mucho en la fiabilidad, pero son más precisos que la percepción del clínico para medir la adherencia. En general, aunque sobreestiman la

adherencia, clasifican bien a los pacientes que refieren no ser adherentes y dan información cualitativa de la no adherencia.

Otra limitación de nuestro estudio, es que la participación de los pacientes fue mayoritariamente en el área de pacientes externos y en menor medida entre los que acudieron a la urgencia y prácticamente nula en el resto de las áreas.

Como conclusión, los resultados de adherencia en la muestra estudiada están de acuerdo con los datos recogidos por la OMS, solamente un 56% de nuestra población es cumplidora según el cuestionario MAQ. Se han de realizar más estudios multicéntricos que permitan estimar la adherencia en la práctica clínica habitual y en patologías crónicas, para identificar al paciente no cumplidor e implantar estrategias para mejorar la adherencia a los medicamentos.

Hospitales participantes

Hospital Universitario Príncipe de Asturias; Hospital A Coruña; Hospital Universitario de Basurto; Hospital del Bidasoa; Hospital de Cabueñes; Complejo Asistencial de Leon; Centro medico El Carmen; Hospital Clínico de Valladolid; Fundació Hospital de L'Esperit Sant; Hospital de Galdakao- Usansolo; Hospital Universitario de Cruces; HGU Gregorio Marañón; Hospital Comarcal Blanes; Hospital General Universitario Ciudad Real; Hospital Marques de Valdecilla; Hospital Mutua Terrassa; Hospital Universitario Sagrat Cor; Hospital Universitario Príncipe de Asturias; Hospital Virgen del Camino; HUP La Fé de Valencia; Hospi-

tal Juan Ramón Jiménez; Hospital Meixoeiro; Hospital de Parla; Hospital Universitario Dr. Peset; Hospital Poniente; RPMD La Cañada; Hospital Severo Ochoa; Hospital Son Espases; Fundación Hospital Son Llàtzer; Hospital Universitario Alava. Txagorritxu; Hospital Universitario Miguel Servet; Universitario Santa Lucía. Cartagena; Hospital Xeral; Hospital Universitario Donostia; Hospital Universitario de Getafe; Hospital Universitario de Móstoles; Hospital la Mancha Centro; Hospital del Tajo; Hospital Infanta Sofía; Hospital Povisa. Vigo; Complejo Hospitalario de Soria; Corporación Sanitaria Parc Taulí; Hospital de Navarra.

Conflicto de intereses

Todos los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Agradecimientos

A los 723 pacientes que contestaron las encuestas y a todos los farmacéuticos que colaboraron en el día de la adherencia del 2013.

Bibliografía

1. Sabate E, editor. Adherence to Long Term Therapies: Evidence for Action [monografía en internet]. Switzerland: World Health Organization; 2003 (citado 15-12-2014). Disponible en: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/.
2. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA. Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions. *Value Health* 2008; 11: 44-7.
3. Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, Gibson ES, Bernholz CD, Mukherjee J. Can simple clinical measurements detect patient non-compliance? *Hypertension* 1980; 2: 757-64.
4. Adherencia al tratamiento farmacológico en patologías crónicas. INFAC. 2011; 19 Supl 1 (citado 26-06-2014). Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm02/es/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/2011.html.
5. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24: 67-74.
6. Hamilton GA. Measuring adherence in a hypertension clinical trial. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2003; 2 Supl 3:219-28.
7. Lavsa SM, Holzworth A, Ansani NT. Selection of a validated scale for measuring medication adherence. *J Am Pharm Assoc* 2011; 51: 90-94.
8. Shi L, Liu J, Koleva Y, Fonseca V, Kalsekar A, Pawaskar M. Concordance of adherence measurement using self-reported adherence questionnaires and medication monitoring devices. *Pharmacoeconomics* 2010; 28 Supl 12:1097- 107.
9. Garfield S, Clifford S, Eliasson L, Barber N, Willson A. Suitability of measures of self-reported medication adherence for routine clinical use: A systematic review. *BMC Medical Research Methodology* 2011; 11: 149.
10. Medicines adherence: Involving patient in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. NICE clinical guidelines 76. Manchester: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2009 (citado 15-12-2014). Disponible en: www.nice.org.uk/CG76.



ARTÍCULO DE OPINIÓN

Biosimilares, el camino ha comenzado

Alba Martos-Rosa¹, Juan Enrique Martínez-de la Plata¹, José Antonio Morales-Molina¹, Anna Fayet- Pérez¹ y Pedro José Acosta-Robles¹

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital de Poniente, El Ejido, Almería. España.

Resumen

Según la Agencia Europea del Medicamento, *un medicamento biosimilar es aquel obtenido por biotecnología que contiene una versión de la sustancia activa del medicamento biológico original (de referencia o innovador), previamente autorizado en el Espacio Económico Europeo*. La similitud entre medicamento de referencia y biosimilar en términos de calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia debe ser establecida según criterios de comparabilidad integral. El enfoque estándar para un medicamento genérico (demostración de bioequivalencia por estudios de biodisponibilidad) es aplicable a medicamentos derivados de síntesis química y no es suficiente para productos obtenidos por biotecnología, debido a su mayor complejidad estructural. Además estos productos biofarmacéuticos, en contraste con los convencionales, demuestran una mayor capacidad para activar la respuesta inmunitaria. La intercambiabilidad y sustitución en el acto de la prescripción y dispensación, respectivamente, es un aspecto que se plantea de forma continuada y deberá ser tratado por cada Estado Miembro de la Unión Europea, según comunica la Agencia Europea del Medicamento. Con el fin de apoyar la farmacovigilancia y trazabilidad se deberán tomar medidas oportunas para la identificación, atendiendo al nombre del producto, número de lote y fecha de caducidad. La situación en el entorno de la Comunidad Europea así como el marco regulatorio en términos de autorización y comercialización han evolucionado desde las primeras solicitudes (hormona del crecimiento), hace casi una década, hasta la reciente aparición de medicamentos biosimilares molecularmente complejos (anticuerpos monoclonales). Actualmente, la introducción en el mercado de estos medicamentos favorece la competencia mejorando el acceso a nuevas terapias biológicas.

Biosimilars, the journey has begun

Abstract

According to the European Medicine Agency, a "biosimilar" is a biological medicinal product that contains a version of the active substance of an original biological medicinal product (reference or innovative medicinal product) that has been authorized in the European Economic Area. The similarity to the reference medicinal product in terms of quality, biological activity, safety and efficacy needs to be set on a comprehensive comparability basis. The generic standard approach (demonstration of bioequivalence with a reference medicinal product by appropriate bioavailability studies), which is applicable to a wide range of chemically derived medicinal products, is not sufficient to prove the similarity of biotechnology derived products due to their structural complexity. Furthermore, these biopharmaceuticals products, in comparison with the conventional ones, show a greater ability to activate the immune response. The evaluation of biosimilar medicines for authorisation purposes by the European Medicine Agency does not include recommendations on whether a biosimilar should be used interchangeably with its reference medicine. Substitution policies are, therefore, within the remit of the EU member states. In order to support pharmacovigilance monitoring, all appropriate measures should be taken to clearly identify any biological medicinal product with due regard to its brand name and batch number. The situation of the European Community and the regulatory framework have been developed since the first applications (growth hormone), almost a decade ago, until the recent advent (monoclonal antibodies). The introduction to the market of biosimilars have positive effects on competition by improving access to biological therapies.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: emilio.molina.cuadrado@gmail.com (Alba Martos Rosa).

PALABRAS CLAVE

Biología; Medicamento biosimilar; Comparabilidad; Intercambiabilidad; Autorización de comercialización

Farm Hosp. 2015;39(2):114-117

Un medicamento biosimilar (MBS) es un medicamento biológico similar a otro de origen que ya ha sido autorizado (medicamento biológico de referencia o innovador) y cuya patente ha caducado, compartiendo con éste posología y vía de administración. El principio activo del MBS y del medicamento de referencia es esencialmente la misma sustancia, salvo ligeras diferencias debido a la complejidad de su naturaleza y a los métodos de producción. Desviaciones en cuanto a dosis, forma farmacéutica, formulación, excipientes o presentación deberán ser justificadas¹. Según indica la Agencia Europea del Medicamento (*European Medicines Agency*, EMA) cambios destinados a mejorar la eficacia, como etapa de glicosilación en el proceso de producción, no contemplarán el concepto de biosimilitud, mientras que cambios destinados a mejorar la seguridad, como disminuir grado de impurezas o inmunogenicidad, no podrán impedirlo^{2,3}.

Se han empleado distintas denominaciones para hacer referencia a este grupo de medicamentos, desde agentes biológicos "follow-on" en EEUU o agentes biológicos de entrada posterior ("*subsequent entry biologics*", *SEB*) en Canadá. En 2003 entró en vigor en la Unión Europea (UE) el término "*medicamento biosimilar*", actualmente adoptado por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Las patentes de los primeros medicamentos biotecnológicos empezaron a expirar en los años 2004-2008. A partir de entonces se abrió el mercado a nuevas versiones de estos medicamentos, dando lugar a un desafío para las agencias reguladoras. La UE fue la primera región de todo el mundo en definir un marco jurídico y una vía normativa para los MBS, aprobando en 2006 Omnitrope®, MBS para la hormona del crecimiento¹.

Los medicamentos obtenidos por biotecnología incluyendo los MBS, tienen su origen a partir de líneas celulares, en algunos casos modificadas genéticamente, sufriendo un largo proceso de producción y dando lugar a una complejidad estructural y alto peso molecular. Sin embargo, una especialidad genérica es aquella obtenida mediante procesos de síntesis química y caracterizada por una estructura simple, pequeño tamaño y peso molecular. Todo ello hace a los MBS más difíciles de analizar y caracterizar que los medicamentos genéricos, presentando a su vez, una vía legal y regulatoria específica¹. En la comercialización de medicamentos genéricos se exigen estudios de bioequivalencia como única evidencia de apoyo clínico⁴. En el caso de los MBS, la caracterización de la molécula se considera crítica y ello comporta unas exigencias de calidad, en algunos casos, incluso superiores a las del producto de

KEYWORDS

biotechnology, biosimilar, comparability, interchangeability, regulatory framework

Farm Hosp. 2015;39(2):114-117

referencia. Además deben aportar datos preclínicos y clínicos que respalden la biosimilitud.

El paradigma "*el proceso es el producto*" es el más utilizado en el entorno de los medicamentos biológicos. Debido al complejo proceso, cientos de fases irreproducibles, al que son sometidas las diferentes líneas celulares, es imposible garantizar la producción de moléculas estructuralmente idénticas y pueden surgir dudas acerca de si la eficacia es realmente comparable.

Una vez aclarado que los MBS son similares pero no idénticos y que por tanto no son genéricos, se llevarán a cabo estudios de comparabilidad entre el MBS y su medicamento biológico de referencia. Será la EMA, a través de un ejercicio comparativo integral en términos de calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia, la agencia encargada en asegurar la biosimilitud^{2,5}.

En la última guía publicada por la EMA, Octubre de 2014, se introduce como novedad permitir la utilización de un comparador no autorizado en el Espacio Económico Europeo (EEE)². Aunque las nuevas directrices entrarán en vigor el 30 de abril del 2015, los solicitantes pueden ya adscribirse a sus disposiciones. Se establece así la posibilidad de desarrollar un MBS con un comparador autorizado en un país extranjero tanto en lo referente a ensayos preclínicos como clínicos. Sólo se podrán usar aquellos aprobados en EEUU, Canadá, Australia, Japón y Noruega (cuyas autoridades asuman estándares científicos y regulatorios similares a la EMA). El promotor tendrá que demostrar que el comparador es representativo del producto de referencia autorizado en el EEE. Esta directriz intenta facilitar el desarrollo global de los MBS, evitando repetir ensayos clínicos innecesarios.

Actualmente, existe una gran controversia relativa al intercambio terapéutico en especialidades biológicas. Teniendo en cuenta que en la intercambiabilidad prima la función del prescriptor y en la sustitución la figura del farmacéutico, un medicamento intercambiable es un equivalente terapéutico a un producto comparador, que en la práctica clínica puede ser sustituido en el acto de dispensación. En Europa, esta actividad reconocida como sustitución automática, estaría totalmente excluida en el entorno de los medicamentos biológicos por las regulaciones legales y administrativas¹. En la Orden Ministerial de Sanidad y Consumo (SCO 2874/2007) queda prohibida la sustitución automática de productos biotecnológicos sin autorización expresa del facultativo prescriptor⁶. El Artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de Julio, de Garantías y Uso Racional del Medicamento y Productos Sanitarios (Título VI, Capítulo IV) atribuye la sustitución automática de medicamentos biológicos

al ámbito de la farmacia comunitaria⁷. La condición y opción de intercambiabilidad, así como la sustitución, es responsabilidad de los países miembros de la UE. La EMA recomienda que la decisión de tratar con un medicamento biológico innovador o su biosimilar debería tomarse siguiendo la opinión de un profesional de salud calificado². En esta cuestión han de participar las Comisiones de Farmacia y Terapéutica, adoptando una decisión conjunta con los médicos prescriptores. Hasta el momento, son algunas las publicaciones que evidencian la ausencia de riesgo en el acto de intercambiabilidad con inhibidores de factor de necrosis tumoral, epoetinas, factores estimulantes de colonias de granulocitos y hormona del crecimiento^{8,9,10,11}.

La extrapolación de los datos de eficacia y seguridad no puede hacerse de forma automática o extenderse a otras indicaciones para las que el producto original está autorizado. Será el Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Humano (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) junto con la EMA, quien determinará, caso por caso, si la extrapolación es o no aceptable en función de la similitud analítica, incluyendo datos químicos del proceso de fabricación, calidad, preclínica y clínica^{1,12}.

Como ya mencionamos anteriormente, una de las características diferenciales entre moléculas de síntesis química y las obtenidas por biotecnología es su origen. Los productos biotecnológicos tienen la capacidad de activar la respuesta inmune, efecto adverso más destacado de este grupo de medicamentos. Esta capacidad inmunógena, intrínsecamente relacionada con factores dependientes tanto del fármaco (tipo de molécula, patrón de glicosilación, grado de impurezas, mecanismo de acción, dosificación) como del paciente (edad, comorbilidades, estado inmunológico, tratamiento con otros biológicos o inmunosupresores) puede traducirse en pérdida de eficacia, aparición de reacciones alérgicas o incluso desarrollo de patologías autoinmunes. La inmunogenicidad no se puede predecir, por lo que debe ser valorada antes de la comercialización. En la web de la EMA, se encuentra el informe público europeo de evaluación (EPAR), que contiene información científica y técnica al respecto¹.

La Farmacovigilancia adquiere un papel muy importante en los medicamentos biológicos. Se trata de medicamentos sujetos a un control adicional y deberán incluir en el resumen de las características del producto un triángulo invertido de color negro. A partir del 2011 y según la legislación vigente, todos los medicamentos biológicos autorizados deberán ser incluidos en la lista de medicamentos de seguimiento adicional¹³. Según la Directiva 2001/83/CE, dadas las especiales características de los medicamentos biológicos, en la prescripción, la marca comercial debe utilizarse siempre, con el fin de asegurar su identificación inequívoca¹⁴. Se exige un registro para todos los medicamentos

biológicos, incluidos los MBS, por nombre del producto (marca comercial o denominación común internacional (DCI), acompañado del titular de la autorización de comercialización), número de lote y fecha de caducidad, asegurando una correcta trazabilidad. Para una mayor farmacovigilancia la EMA definió un Plan de Gestión de Riesgos con la descripción detallada del perfil de seguridad del medicamento¹⁵.

Los medicamentos biotecnológicos, así como los MBS, para su aprobación y comercialización, requieren un procedimiento de autorización centralizado, siendo evaluados por los mismos expertos Europeos^{1,16}. Será el CHMP quien evalúe si el nuevo producto biosimilar tiene el mismo perfil de eficacia, calidad y seguridad que el medicamento de referencia. Posteriormente, la Comisión Europea aprobará su comercialización según los estudios de calidad (programa exhaustivo de caracterización), estudios preclínicos (programa abreviado de pruebas o estudios in vitro) y clínicos (estudios de toxicidad con dosis repetidas, estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos, junto con pruebas de tolerancia local) ofreciendo un respaldo adicional a la comparabilidad realizada previamente¹⁷.

Actualmente, en Europa hay 19 MBS autorizados: 8 estimulantes de colonias de granulocitos (filgrastim), 5 epoetinas (3 alfa y 2 zeta), 2 hormonas foliculo estimulantes (folitropin alfa), 2 anticuerpos monoclonales (infliximab), 1 hormona del crecimiento (somatropin) y 1 insulina glargina.

Los nuevos proyectos de MBS apuestan por anticuerpos monoclonales, los primeros aprobados por la EMA han sido para infliximab: Inflectra® y Remsima® (Celltrion Healthcare Hungary Kft. como laboratorio titular de la autorización de comercialización; Hospira y Kern Pharma como representantes en España respectivamente), ambos comparten indicaciones con su medicamento de referencia: Remicade® (Janssen-Cilag como laboratorio titular de la autorización de comercialización y representado en España por Merck Sharp & Dohme). En la tabla 1 se observan los MBS autorizados por la EMA y fecha de la misma, así como los autorizados y comercializados en España según la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

Para concluir, podemos afirmar que actualmente el uso seguro de los MBS está garantizado gracias al marco regulatorio establecido en términos de calidad, criterios preclínicos y clínicos por autoridades reguladoras como la EMA. La intercambiabilidad y sustitución terapéutica de estos medicamentos no deberá hacerse de forma automática y bajo criterios puramente económicos, el beneficio del paciente debe guiar siempre nuestras decisiones. Tras la comercialización de los primeros MBS en anticuerpos monoclonales sería recomendable un estricto control, donde la trazabilidad juegue un papel fundamental para un correcto seguimiento.

Tabla 1. Medicamentos Biosimilares autorizados por la EMA.

TIPO DE MOLÉCULA	BIOSIMILAR - FECHA DE AUTORIZACION POR LA EMA	
HORMONAS	Omnitrope® - Abril 2006 **	Abseamed® - Agosto 2007
	Binocrit® - Agosto 2007 **	Epoetin Hexal® - Agosto 2007
	Retacrit® - Diciembre 2007 **	Silapo® - Diciembre 2007
	Ovaleap® - Septiembre 2013	Bemfola® - Marzo 2014 **
		Abasria® - Septiembre 2014
CITOQUINAS	Biograstim® - Septiembre 2008	Ratiograstim® - Septiembre 2008 **
	Tevagrastim® - Septiembre 2008 *	Filgrastim Hexal® - Febrero 2009
	Zarzio® - Febrero 2009 **	Nivestim® - Junio 2010 **
	Grastofil® - Octubre 2013	Accofil® - Septiembre 2014 *
ANTICUERPOS MONOCLONALES	Infectra® - Septiembre 2013	Remsima® - Septiembre 2013 *

*Medicamentos Biosimilares autorizados en España. ** Comercializados en España a 31/12/2014.

Bibliografía

1. What you need to know about Biosimilar Medicinal Products. Consensus Information Sheet. European Commission; 2013. Disponible en: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_report_en.pdf.
2. Guideline on similar biological medicinal products. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency; 2014 Oct. CHMP/437/04 Rev 1.
3. Schiestl M, Stangler T, Torella C, Cepeljnik T, Toll H, Grau R. Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. *Nat Biotechnol.* 2011 Apr; 29(4):310-2. doi: 10.1038/nbt.1839.
4. López-Púa Y, Ruiz S, Calvo G. Medicamentos biosimilares. Un concepto europeo exportado con éxito a todo el mundo. *BioPharmaceuticals.* 2013; 2 (3):14-19.
5. Brigitte B. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) QE5 Comparability of Biotechnological/Biological products subject to changes in their manufacturing process. Harmonized Tripartite Guideline. ICH. Disponible en: <http://www.ich.org/products/guidelines.html>.
6. Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. *Boletín Oficial del Estado*, nº 239, (5 de octubre de 2007).
7. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. *Boletín Oficial del Estado*, nº 178, (27 de julio de 2006).
8. Aranda Aguilera E, Camps Herrero C, Carrato Menac A, Clopés Estelad A, Cruz Hernández JJ, Delgado Sánchez O, et al. Documento de consenso sobre el uso de factores estimuladores de colonias de granulocitos biosimilares para la corrección de la neutropenia asociada en pacientes con cáncer. *Farm Hosp.* 2010 Mar; 34(Supl1): 45-50.
9. Ebbers HC, Muenzberg M, Schellekens H. The safety of switching between therapeutic proteins. *Expert Opin Biol Ther* 2012 Nov; 12(11):1473-85. doi: 10.1517/14712598.2012.711308.
10. Honorato-Pérez J. Evidencia clínica sobre intercambio terapéutico en medicamentos de origen tecnológico. *BioPharmaceuticals.* 2013 Sep; 2(3):14-19.
11. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, Bielsky MC, Schneider CK. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood.* 2014 Nov 20; 124(22):3191-6. doi: 10.1182/blood-2014-06-583617.
12. Dorantes Calderon B, Montes Escalante IM. Medicamentos biosimilares. Controversias científicas y legales. *Farm Hosp.* 2010 Mar; 34 (Supl1):29-44.
13. Medicamentos sujetos a seguimiento adicional. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2013. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/seguimiento_adicional.pdf.
14. Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. *Diario Oficial de las Comunidades Europeas.* 28 de noviembre de 2001.
15. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. *Boletín Oficial del Estado*, nº 179, (27 de julio de 2013).
16. Herrero Ambrosio A. Biosimilares: situación regulatoria para su autorización. *Farm Hosp.* 2010 Mar; 34(Supl 1):16-8.
17. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies, non-clinical and clinical issues. *European Medicines Agency*; 2010. EMA/CHMP/BMWP/403543/2010.



Enfermedad pulmonar intersticial secundaria a esquema raltitrexed-oxaliplatino en carcinoma de colon; a propósito de un caso

Interstitial lung disease induced by raltitrexed-oxaliplatin based chemotherapy for colorectal cancer: a case report

Sr. Director:

Raltitrexed es un análogo de folato que difiere del fluorouracilo (5-FU) en ser un inhibidor directo y específico de la timidilato sintasa, metiltransferasa que cataliza la síntesis del timidilato (dTMP) a partir del desoxiuridilato (dUMP). Esta reacción, limitante en la formación de trifosfato de timidina (dTTP), es clave para la correcta síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN). Tiene indicación aprobada en cáncer colorrectal (CCR) avanzado cuando la terapia con 5-FU es inaceptable o inapropiada. Por otra parte, el oxaliplatino es un agente alquilante que forma puentes intra e intercatenarios en el ADN interrumpiendo su síntesis. También tiene indicación en el tratamiento del CCR. La toxicidad pulmonar no es frecuente pero sí posible^{1,2}.

Descripción del caso

Varón de 78 años, carpintero, exfumador desde hace 22 años y con antecedentes de hipertensión, dislipemia y cardiopatía isquémica por infarto agudo de miocardio que precisó de doble by-pass coronario. El paciente es intervenido de neoplasia de colon con resultado anatomopatológico de adenocarcinoma estadio III (pT3pN2M0). Dados los antecedentes patológicos del paciente no es recomendable el empleo de fluoropirimidinas. Por este motivo se inicia tratamiento quimioterápico adyuvante según esquema TOMOX a dosis ajustadas (raltitrexed 2.5 mg/m² y oxaliplatino 100 mg/m² cada 3 semanas). Se planifican un total de 8 ciclos. La tolerancia es correcta. En la visita de control previa al séptimo ciclo, el paciente refiere haber recibido tratamiento antibiótico los días previos por infección respiratoria de vías bajas diagnosticada por su médico de familia. Se encuentra

afebril, con astenia grado II y deterioro leve de la función renal, por lo que se decide aplazar el ciclo. En ese momento, las dosis totales acumuladas de raltitrexed y oxaliplatino son de 26 mg y 1.040 mg respectivamente.

A las 48 horas de esta última visita, el paciente acude a Urgencias por presentar fiebre de 38.5°C y disnea de mínimos esfuerzos. La gasometría arterial muestra parámetros compatibles con insuficiencia respiratoria grave. La radiografía de tórax evidencia infiltrados pulmonares bilaterales y dudosa condensación en lóbulo inferior derecho. El paciente ingresa bajo sospecha de neumonía grave, iniciándose antibioticoterapia empírica de amplio espectro y ventilación mecánica no invasiva. La ecocardiografía descarta tromboembolismo pulmonar. A las 48h, debido a empeoramiento respiratorio, el paciente es trasladado a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) precisando intubación endotraqueal. Se orienta como insuficiencia respiratoria grave secundaria a neumonía comunitaria sin germen aislado vs toxicidad pulmonar por citostáticos asociada a síndrome de distrés respiratorio del adulto. Se descartan interacciones con la medicación crónica del paciente. Los resultados de los estudios microbiológicos (sangre y esputo), así como las serologías para microorganismos atípicos fueron todos negativos. La tomografía computarizada de tórax muestra un componente de neumonitis intersticial difusa. Ante estos resultados, y dado el curso clínico del paciente, se decide iniciar tratamiento corticoterápico a dosis altas (prednisona 1mg/kg/día), bajo sospecha de toxicidad pulmonar a citostáticos. La evolución del paciente fue tórpida, siendo éxitus tras 17 días de ingreso en UCI.

Comentarios

El diagnóstico de la enfermedad pulmonar intersticial iatrogénica reside en la asociación temporal entre la exposición y el desarrollo de infiltrados pulmonares².

No existe ningún test diagnóstico o biopsia tisular que pueda confirmar dicho diagnóstico. Por ello, es importante realizar un diagnóstico diferencial contemplando las posibles causas de infección pulmonar¹ y así poder excluir otras causas².

Entre los antineoplásicos relacionados con toxicidad pulmonar destaca la bleomicina, con una tasa de mortalidad del 1-3 %^{1,3,4}. Aún así, no pueden descartarse otros agentes antineoplásicos que, ayudados por el estado inmunodeprimido del paciente, propicien el desarrollo de una enfermedad pulmonar. (Tabla 1).

Tanto raltitrexed (neumonía intersticial subaguda) como oxaliplatino (fibrosis pulmonar, daño alveolar difuso) pueden causar toxicidad pulmonar en grado 1 (<10 casos)⁴.

En un ensayo clínico fase II en CCR metastásico que englobaba 32 pacientes en tratamiento con raltitrexed, uno de ellos desarrolló enfermedad pulmonar intersticial grado 4⁵, aunque no detallaba el tiempo de exposición. Se han descrito infiltrados pulmonares bilaterales en un paciente que recibió 8 ciclos de raltitrexed 3 mg/m² adyuvante por un CCR. El paciente presentaba al ingreso disnea, tos y fiebre. Se descartó etiología infecciosa y el diagnóstico de exclusión apuntó a una toxicidad de carácter iatrogénico por el antineoplásico⁶.

Se han descrito casos de enfermedad pulmonar para oxaliplatino en CCR tratado con 5-FU y oxaliplatino (FOLFOX). En un caso, la exposición a un solo ciclo de 5-FU 2.000mg/m² combinado con 85mg/m² de oxaliplatino provocó enfermedad pulmonar granulomatosa habiéndose descartado también cualquier etiología infecciosa⁷. En otro caso, la neumonitis se alcanzó tras el sexto ciclo del esquema FOLFOX. También los síntomas fueron inespecíficos y el diagnóstico de exclusión apuntó como posible causa al antineoplásico⁸.

En todos los casos, los pacientes reversionaron la situación siendo tratados con corticoterapia verificándose la situación radiológicamente. La base de datos Pneumotox, recoge datos sobre toxicidad pulmonar relacionada con medicación y su grado de frecuencia, que oscila desde 0 a 5, siendo 5 toxicidad muy probable⁴ (>200 casos).

Conclusión

Ante la presencia de sintomatología inespecífica respiratoria en un paciente tratado con quimioterapia debería tenerse en consideración, y habiéndose descartado otras posibles causas, la toxicidad iatrogénica siempre

que en el tratamiento se haya incluido alguno de los fármacos anteriormente descritos.

Bibliografía

- Schwaiblmair M et al. Drug induced interstitial lung disease. *Open Respir Med J.* 2012;6:63-74
- Camus et al. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration.* 2004 Jul-Aug;71(4):301-26
- Froudarakis M et al. Revisiting bleomycin from pathophysiology to safe clinical use.. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013 Jul;87(1):90-100
- The Drug-Induced Respiratory Disease Website. Disponible en <http://www.pneumotox.com/>. Acceso abril 2014
- Decoster L, Neyns B, Akouaouach H, Fontaine C, Schallier D, De Grève JL. Efficacy of infusional biomodulated 5-fluorouracil in metastatic colorectal cancer after raltitrexed failure. *Anticancer Res.* 2004 May-Jun;24(3b):2037-40.
- Schallier D et al Raltitrexed-related pulmonary toxicity. *Acta Oncol.* 2000;39(4):537-8
- Wildner Det al. Granulomatous lung disease requiring mechanical ventilation induced by a single application of oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal cancer: a case report. *Case Rep Oncol Med.* 2013;2013:68394
- Garrido M et al. Cryptogenic organizing pneumonitis during oxaliplatin chemotherapy for colorectal cancer: case report. *Chest.* 2007 Dec;132(6):1997-9

Montserrat Carreres-Prieto¹, David López-Sisamón² y Laura Layos-Romero³

¹Servicio de Farmacia. Hospital Universitari de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

²Unidad Farmacia Oncológica. Institut Català Oncologia. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona.

³Servicio de Oncología Médica. Institut Català Oncologia. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: montsecarrere@gmail.com (Montserrat Carreres Prieto).

Recibido el 22 de septiembre de 2014; aceptado el 20 de enero de 2015.

DOI: 10.7399/fh.2015.39.2.8109

Tabla 1. Principales fármacos antineoplásicos relacionados con toxicidad pulmonar^{2,4}

Anagrelida	Docetaxel	Lomustina	Ritodrina
Azatioprina	Etopósido	Melfalán	Tretinoína
Bicalutamida	Fludarabina	6-Mercaptopurina	Topotecán
Bleomicina	5-FU	Metotrexato	Vinblastina
Busulfán	Fotemustina	Mitomicina C	Vincristina
Carmustina	Gemcitabina	Mitoxantrona	Vindesina
Ciclofosfamida	Hidroxiurea	Oxaliplatino	Vinorelbina
Citarabina	Ifosfamida	Paclitaxel	
Clorambucilo	Irinotecán	Procarbazina	
Cladribina	L-asparaginasa	Raltitrexed	



Algunas preguntas sobre abiraterona, desayunos y dinero público

Some questions about abiraterone, breakfast and public funding

Sr. Director:

Acetato de abiraterona es un inhibidor de la síntesis de andrógenos autorizado y financiado para tratar el cáncer de próstata metastásico resistente a castración en pacientes en los que la quimioterapia no esté aún indicada o tras progresión a docetaxel¹.

Descripción del caso

Se trata de un fármaco eficaz pero con un elevado coste, 36.693 € por paciente y año, a la dosis autorizada de 4 comprimidos de 250 mg al día en una sola toma en ayunas.

Dado que los alimentos aumentan la biodisponibilidad hasta 10 veces el área bajo la curva (AUC) y 17 la concentración máxima (C_{max}), según su contenido graso, utilizar esta pauta con seguridad exige que cada dosis de abiraterona se tome en un correcto ayuno, al menos una hora antes o dos después de una comida, algo que no siempre podrá garantizarse¹. Una mala adherencia respecto a este punto, como podría suceder en pacientes con horarios irregulares, insuficiente asistencia o motivación, podría implicar aumentar su toxicidad (hepatotoxicidad, efectos mineralocorticoides, edema e hipertensión, arritmias, infección del tracto urinario...).

En esta carta reflexionaremos sobre la oportunidad de explorar posologías alternativas para los pacientes que no cumplan perfectamente con la toma en ayunas. En tales casos, una dosis menor de abiraterona junto con un desayuno estándar, podría reducir el riesgo de toxicidad además de su coste. Hacerlo parece razonablemente seguro, dado su aparente margen de dosificación eficaz, buena tolerancia y posibilidad de monitorizar su efecto farmacológico^{2,3}.

Así, en los ensayos de escalado de dosis, la abiraterona produjo niveles indetectables de testosterona y dihidrotestosterona en sangre tanto a dosis inferiores (250, 500 y 750 mg/día), como a la dosis autoriza-

da (1.000 mg/día), y tanto en ayunas como tras un desayuno estándar de 800-1.000 Kcal^{4,5}. Del amplio abanico de posologías posibles, y dada su buena tolerancia, el fabricante eligió la dosis más alta ensayada (1.000 mg), pero en las condiciones de menor biodisponibilidad (ayunas), dejando un considerable margen de dosificación aparentemente eficaz por debajo de la dosis autorizada.

La posibilidad de monitorizar su eficacia (PSA, testosterona y dihidrotestosterona) y toxicidad (electrolitos, función hepática, electrocardiograma, radiografía de tórax, urocultivo, cortisol y aldosterona), permitiría explorar con seguridad posologías alternativas.

Si, según ficha técnica de la FDA, una comida de 300 Kcal y 7% de grasa aumenta unas 5 veces su biodisponibilidad (5 x AUC y 7 x C_{max})⁶, 1 comprimido de 250 mg tomado junto con un desayuno estandarizado ligero -inferior a esas 300 Kcal y 7% de grasa- debería producir niveles de abiraterona similares a los conseguidos con 1.000 mg/día en ayunas.

Un reciente estudio retrospectivo sobre 111 pacientes tratados con abiraterona (21 con dosis de 250-500 mg/día con comida y 90 con la dosis autorizada en ayunas), ha evidenciado en los pacientes de abiraterona a dosis bajas una eficacia no inferior a la documentada para la dosis autorizada, medida como respuesta del PSA (descenso mayor del 50% respecto al basal, mantenido durante 3 o más semanas), supervivencia libre de progresión y supervivencia global⁷.

Idealmente cualquier posología alternativa debería ser objeto de un ensayo clínico metodológicamente adecuado para producir resultados robustos. La Universidad de Chicago ha puesto en marcha un ensayo clínico randomizado para analizar el efecto de la comida sobre la farmacocinética y eficacia de abiraterona. La variable principal del estudio es la variación del PSA (a las 12 semanas respecto al basal), tras la administración de dosis bajas de abiraterona (250 mg/día) con comida frente a dosis altas (1.000 mg/día) en ayuno. Actualmente se encuentra en fase de reclutamiento y los primeros resultados se esperan para enero de 2016 (NCT01543776 en ClinicalTrials.gov).

En tanto no se realice ese ensayo, el RD 1015/2009, que regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, permite al clínico usar la posología alternativa, como un uso no autorizado en ficha técnica, en aquellos casos en que la considere conveniente, si la justifica en la historia clínica y obtiene el consentimiento informado del paciente.

Utilizar una dosis menor a la autorizada de abiraterona junto con un desayuno estandarizado puede reducir el riesgo potencial de efectos adversos en caso de incumplirse el ayuno: si 1.000 mg/día con comida grasa equivaldrían hasta a 10.000 mg/día en ayunas, 250 mg/día con esa misma comida grasa supondría una sobredosis 4 veces menor. El incumplimiento inverso (250 mg/día en ayunas), proporcionaría aún una dosis dentro del rango del ensayo de titulación.

Administrar esta posología reducida de abiraterona permitiría tratar hasta cuatro pacientes por el coste de cada tratamiento actual, algo relevante en una patología tan prevalente. En España se diagnostican más de 25.000 cánceres de próstata cada año⁸; la mitad de los cuáles acabará siendo resistente a castración. Si 1/3 de esos pacientes fuera tributario de tratamiento con abiraterona, supondrían unos 4.100 tratamientos y 150.000.000 €/año.

Aunque la financiación de esta nueva indicación de abiraterona se ha acordado bajo la novedosa fórmula de "techo máximo de gasto", en tanto no se alcance dicho "techo" y no se aclaren las condiciones y duración del mismo, se obtendrá, sin necesidad de acuerdos extra de financiación, el ahorro potencial para el SNS (inicialmente, el 75% del importe total).

En un tiempo en que los ciudadanos nos estamos habituando a ver desatendidas determinadas necesidades sanitarias y socio-sanitarias, creemos que una valoración sensata y profesional de medidas -como la posología propuesta- capaces de optimizar la costo-efectividad de la asistencia, es una necesidad deontológica y una responsabilidad con la sociedad.

Bibliografía

1. European Medicine Agency. Informe EPAR: ZYTIGA. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf.
2. Ratain MJ: Flushing oral oncology drugs down the toilet. *J Clin Oncol* 29:3958-9, 2011.
3. Todd M, Meyers ML, Charnas R, et al: Fast and flawed or scientifically sound: The argument for administering oral oncology drugs during fasting. *J Clin Oncol* 30:888-9, 2012.
4. Acharya M, Bernard A, Gonzalez M, et al: Open-label, phase I, pharmacokinetic studies of abiraterone acetate in healthy men. *Cancer Chemother Pharmacol* 69:1583-90, 2012.
5. Attard G, Reid AH, Yap TA, et al: Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *J Clin Oncol* 26:4563-71, 2008.
6. US Food and Drug Administration: FDA labeling information: ZYTIGA. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202379lbl.pdf
7. Leibowitz-Amit R, Seah JA, Atenafu EG, et al: Abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer: A retrospective review of the Princess Margaret experience of (I) low dose abiraterone and (II) prior ketoconazole. *Eur J Cancer*. 2014 Jul 16. pii: S0959-8049(14)00748-5. doi: 10.1016/j.ejca.2014.06.004.
8. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2014; 2014 [consultado 26/01/2015]. Disponible en: <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanya-com/104582-el-cancer-en-espana-2014?start=5#content>.

Álvaro Moreno Gómez¹, Celia Abajo del Álamo¹, Miguel Ángel Catalá Pindado¹ y Mercedes Godoy Díez¹

¹Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Río Hortega. España.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: morenogomezalvaro@gmail.com
(Álvaro Moreno Gómez).

Recibido el 18 de octubre de 2014; aceptado el 28 de enero de 2015.
DOI: 10.7399/fh.2015.39.2.8241



Uso de medicamentos en regímenes posológicos "off-label"

Drug use in off-label dosage regimes

Sr. Director:

La ficha técnica (FT) de un medicamento constituye el documento oficial donde se describen, entre otros aspectos, las indicaciones y condiciones de uso de los mismos. Aprobada y revisada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y/o la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la información que contiene debe ser congruente con los resultados de los estudios farmacológicos, clínicos y galénicos presentados en los documentos de registro y con los conocimientos científicos actuales de que se disponga¹.

La información contenida en la FT esta regulada por el Real Decreto (RD) 1345/2007², convirtiéndose, a partir de la creación de la EMA en 1995, en un documento estándar común dentro de todos los países de la UE. Dicho documento, "A guideline on summary of product characteristics"³, consta de 10 epígrafes entre los cuales se halla uno dedicado a posología y forma de administración, donde la dosis para cada vía de administración, para cada indicación y para cada grupo de edad o poblaciones especiales debe venir claramente definida¹.

Por otro lado, cuando un medicamento es empleado en indicaciones y/o condiciones de uso diferentes a las autorizadas, como es el caso de su posología, entre otros, la literatura médica anglosajona, y por extensión la nuestra, se refiere a ello como uso "off-label" (OL)⁴. Dicha utilización, está regulada por el RD 1015/2009, según el cual ésta tendrá carácter excepcional, respetando las restricciones ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario⁵.

La existencia de discrepancias y/o no concordancias entre la información posológica contenida en la FT de la AEMPS/EMA frente a la contenida en la FT de la Food and Drug Administration (FDA)/otra agencia de medicamentos no europea⁶, así como la ausencia, en muchos casos, de recomendaciones para su individualización, ha condicionado, aumentándolo, el uso de posologías

OL para un gran número de medicamentos y/o circunstancias, tal y como se describe, a continuación, en esta "Carta al Director".

Utilizando datos propios, obtenidos, tal y como hemos indicado anteriormente, al comparar la información contenida en la FT aprobada por la AEMPS/EMA con la contenida en la FT, para el mismo medicamento, aprobada por la FDA, de 22 de los antibióticos más utilizados en la unidad de Medicina Interna de nuestro hospital, como ejemplo de grupo de fármacos muy sensibles a la individualización del régimen posológico, se encontraron discrepancias en aproximadamente el 36% de las FT de los antibióticos estudiados: 27% referentes a dosis máxima, 4.5% a pauta posológica y otro 4.5% referente a otras especificaciones posológicas (Tabla 1). En este mismo sentido, y a título de ejemplo, Conroy et al., en un par de artículos publicados en 1999 y 2000, respectivamente, hallaron cifras de utilización OL de medicamentos del 7%-54%, en función del ámbito hospitalario contemplado^{7,8}.

Por lo tanto, debido al mencionado y extenso uso de posologías OL, y al objeto de obtener el mayor balance beneficio-riesgo para el paciente, el menor coste-eficacia posible, así como garantizar el cumplimiento de la legislación sanitaria correspondiente, se puede concluir la necesidad de desarrollar e incluir, tanto a nivel hospitalario como ambulatorio, estos regímenes posológicos OL, relativos a antibióticos y al resto de fármacos pertenecientes a los distintos grupos terapéuticos, dentro de los correspondientes protocolos terapéuticos, de obligado cumplimiento por parte de los médicos prescriptores, tal y como se describe en el RD-1015/2009.

Bibliografía

1. Sánchez L. ¿Consultamos la ficha técnica de los medicamentos? Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha. 2007;8(5): 1-7.
2. Real Decreto 1345/2007 por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. Boletín Oficial del Estado, n.º 267, (7 de noviembre de 2007).
3. Guideline on Summary of Product Characteristics. September 2009. [acceso 3 Diciembre 2014]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf.
4. Poquet JE, Carrera-Hueso FJ. Medicamentos en indicaciones no autorizadas, un problema a solucionar. Aten Farm. 2006;8(5):267-9.
5. Real Decreto Real Decreto 1015/2009 por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín Oficial del Estado, n.º 174, (20 de julio de 2009).

Tabla 1. Información posológica contenida en la Ficha Técnica según AEMPS/EMA ó FDA

Antibiótico	Ficha Técnica AEM/EMA		Ficha Técnica FDA	
	Dosis Máxima	Pauta	Dosis Máxima	Pauta
Levofloxacinó*	500 mg día		750 mg día	
Ceftriaxoná*		c/24 h		c/24 h-c/12 h
Ciprofloxacino	400 mg c/8 h		400 mg c/8 h	
Amikacina	1,5 g día		1,5 g día	
Gentamicina	5mg/kg día		5mg/kg día	
Tobramicina	5mg/kg día		5mg/kg día	
Imipenem/Cilast.	4g/4g día		4g/4g día	
Meropenem	2g c/8h		2g c/8h	
Cefuroximina	3g-6g día		3g-6g día	
Ceftazidimá*	6g (9g sin RAM) día		6g día	
Moxifloxacino	400mg día		400mg día	
Ofloxacino*	>400mg día		800mg día	
Azitromicina*	500mg día (No Instrucciones para Enf. Pélvica Inflam.)		500mg día (Instrucciones para Enf. Pélvica Inflam.)	
Clindamicina	2,7g-4,8g día		2,7g-4,8g día	
Linezolid	600mg día		600mg día	
Metronidazol*	1,5g c/8h		4g día	
Teicoplanina*	Dosis choque: 6mg/kg/12h (1-4 días) Mantenimiento: 6mg/kg/día IM: no indica		Dosis choque: 6-12 mg/kg/12h (3 dosis) Mantenimiento: 12mg/kg/día IM: 3 ml en cada Inyec.	
Amoxicilina/calv*	6g/1,2g día		4g/0,8g día	
Ciprofloxacino Piperacilina/Taz*	24g/3g día		16g/2g día	
Fluconazol	400mg día		400mg día	
Itraconazol	200mg día		200mg día	
Voriconazol	2 dosis de 8mg/kg		2 dosis de 8mg/kg	

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; EMA: Agencia Europea de Medicamentos; FDA: Food and Drug Administration; *medicamentos con discrepancias.

6. García-Sabina A, Rabuñal R, Martínez-Pacheco R. Revisión sobre el uso de medicamentos en condiciones no incluidas en su ficha técnica. *Farm Hosp.* 2011;35(5):264-277.
7. Conroy S, McIntyre J, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 1999;82(1): F142-4.
8. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *European Network for Drug Investigation in Children. BMJ.* 2000;320(7243):1210-1.a

Roberto Lozano

Servicio Farmacia. Hospital Real de Nuestra Señora de Gracia. Zaragoza

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: rlozano@salud.aragon.es
(Roberto Lozano).

Recibido el 22 de septiembre de 2014; aceptado el 20 de enero de 2015.

DOI: 10.7399/fh.2015.39.2.8471