



Farmacia HOSPITALARIA

Volumen 38. Número 3. Mayo-Junio 2014

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

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

Editorial

- 151 Interacciones farmacológicas: un reto profesional**
L. Girona Brumós, J. C. Juárez Gómez y P. Lalueza Broto

Originales

- 154 Estudio de estabilidad de oxaliplatino y doxorubicina para su administración intraperitoneal con hipertermia**
V. Escudero-Ortiz, M.ª J. Duart-Duart, C. Pérez-Ruixo, J. J. Pérez-Ruixo y B. Valenzuela
- 162 Abordaje multidisciplinar como modelo de detección y seguimiento de la morbilidad psiquiátrica en pacientes en tratamiento con interferón y ribavirina**
M. Cabré Serres, N. Rudi Sola, C. Pontes García, M. Vergara Gómez, I. Parra Uribe y M. Q. Gorgas Torner
- 169 Estabilidad de los medicamentos termolábiles ante una interrupción accidental de la cadena de frío**
I. Ricote-Lobera, B. Ortiz-Martín, S. Fraile-Gil, B. Santos-Mena, F. J. Hidalgo Correas y B. García-Díaz
- 193 Análisis de costes del uso de toxina botulínica A en España**
F. de Andrés-Nogales, A. Morell, J. Aracil, C. Torres, I. Oyagüez y M. A. Casado
- 202 Diseño de una matriz de riesgo para la valoración de los preparados estériles en los centros sanitarios**
A. M.ª Martín de Rosales Cabrera, C. López Cabezas y P. García Salom
- 211 Medicamentos termolábiles: intervención farmacéutica como garantía del mantenimiento de la cadena del frío**
I. Ricote-Lobera, B. Santos-Mena, S. Fraile-Gil, B. Ortiz-Martín, F. J. Hidalgo-Correas y B. García-Díaz
- 216 Sistemas de soporte a la toma de decisiones clínicas en insuficiencia renal**
E. Martínez Bernabé, G. Paluzie-Ávila, S. Terre Ohme, D. Ruiz Poza, M. A. Parada Aradilla, J. González Martínez, R. Albertí Valmaña y M. Castellvi Gordo

Comunicaciones breves

- 223 Análisis de las causas de suspensión de tratamiento con triple terapia antiviral en pacientes con hepatitis C**
J. Ruiz Ramos, L. Lorente Fernández, I. Gil Gómez, M. Cueto Sola, E. Monte Boquet y J. L. Poveda Andrés
- 227 Intervenciones farmacéuticas relacionadas con la prevención de errores de medicación en la transición asistencial de pacientes tratados con apomorfina**
M. Ucha Sanmartín, A. Martín Vila, C. López Vidal, M. Caamaño Barreiro y G. Piñeiro Corrales

Revisión

- 231 Nuevos fármacos en el abordaje terapéutico de la hepatitis C**
R. Jiménez Galán, Á. Albacete Ramírez, P. Monje Agudo, Y. Borrego Izquierdo y R. Morillo Verdugo

Cartas al director

- 248 Posible osteonecrosis mandibular inducida por denosumab en el tratamiento de la osteoporosis. A propósito de un caso**
P. Selvi Sabater, A. M. Rizo Cerdá, J. C. Titos Arcos y A. Espuny Miró
- 249 Toxicidad de la gemcitabina intravesical en el tratamiento del cáncer de vejiga superficial**
R. Gavira Moreno, P. Beardo Villar y R. Gamaza Martínez
- 252 Administración de colistina intraventricular para el tratamiento de la meningoencefalitis por *Stenotrophomonas maltophilia***
V. Romero Díaz-Maroto, C. Pérez Menéndez-Conde, M.ª I. Morosini Reilly y T. Bermejo Vicedo
- 254 Reacción infusional grave e infrecuente por trastuzumab**
M.ª Sacramento Díaz-Carrasco, C. Ramírez, S. Montenegro y J. L. Alonso-Romero
- 255 Reacción de hipersensibilidad a etopósido. A propósito de un caso**
M. Mullera Martí, M. Riba Solé, E. Fernández de Gamarra Martínez y M. Antonia Manges Bafalluy





Farmacia HOSPITALARIA

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

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

Directora

Dra. Guadalupe Piñeiro Corrales

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

D. Miguel Ángel Calleja Hernández

Comité Asesor

Dra. M^a José Otero López

Dr. Eduardo López Briz

Dra. Olga Delgado Sánchez

Dra. Rosario Olivera Fernández

Dra. Azucena Aldaz Pastor

Dr. José Manuel Martínez Sesmero

Dr. Ramón Morillo Verdugo

Dra. M^a Jesús Lamas

Dr. Benito García Díaz

Dr. Javier Sáez de la Fuente

Dr. Álvaro Giménez Manzorro

Consejo de Redacción

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

FARMACIA HOSPITALARIA

Correo electrónico: farmhosp@sefh.es

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

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



aulamedica
formación en salud

Edición y Administración
Grupo Aula Médica, S.L.

OFICINA

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

Dep. Legal: M-39.835-2012

© Grupo Aula Médica, S.L. 2014

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

Copyright 2014 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).

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

Suscripción y pedidos
Grupo Aula Médica, S.L.

Tarifas de suscripción:

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

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

www.aulamedica.es
www.libreriasaulamedica.com



Farmacia HOSPITALARIA

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

JUNTA DE GOBIERNO SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

Presidente

D. José Luis Poveda Andrés

Vicepresidente

D. Miguel Ángel Calleja Hernández

Tesorera

Dña. María Inmaculada Torre Lloveras

Secretaria

Dña. Montserrat Pérez Encinas

Delegado Autonómico Andalucía

D. Ramón Morillo Verdugo

Delegado Autonómico Aragón

Dña. Reyes Abad Sazatornil

Delegado Autonómico Baleares

Dña. Iciar Martínez López

Delegado Autonómico Canarias

D. Héctor Alonso Ramos

Delegado Autonómico Cantabria

Dña. Teresa Giménez Poderós

Delegado Autonómico Castilla y León

Dña. M^a del Pilar González Pérez

Delegado Autonómico Castilla-La Mancha

Dña. Milagro Hernández Sansalvador

Delegado Autonómico Cataluña

Dña. Elvira Gea Rodríguez

Delegado Autonómico Comunidad de Madrid

Dña. Eva María Negro Vega

Delegado Autonómico Comunidad de Murcia

Dña. Carmen Mira Sirvent

Delegado Autonómico Comunidad Valenciana

D. José Luis Marco Garbayo

Delegado Autonómico Extremadura

D. Luis Carlos Fernández Lisón

Delegado Autonómico Galicia

Dña. Guadalupe Piñeiro Corrales

Delegado Autonómico La Rioja

Dña. Rebeca Apiñaniz Apiñaniz

Delegado Autonómico Navarra

Dña. Azucena Aldaz Pastor

Delegado Autonómico País Vasco

Dña. M^a Dolores Martínez García

Delegado Autonómico Principado de Asturias

Dña. Ana Lozano Blázquez

Vocal de Residentes

D. Juan Enrique Martínez de la Plata



Farmacia HOSPITALARIA

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

Sumario

Volumen 38. Número 3.
Mayo-Junio 2014

Editorial

- 151 Interacciones farmacológicas: un reto profesional
L. Girona Brumós, J. C. Juárez Gómez y P. Lalueza Broto

Originales

- 154 Estudio de estabilidad de oxaliplatino y doxorubicina para su administración intraperitoneal con hipertermia
V. Escudero-Ortiz, M.ª J. Duart-Duart, C. Pérez-Ruixo, J. J. Pérez-Ruixo y B. Valenzuela
- 162 Abordaje multidisciplinar como modelo de detección y seguimiento de la morbilidad psiquiátrica en pacientes en tratamiento con interferón y ribavirina
M. Cabré Serres, N. Rudi Sola, C. Pontes García, M. Vergara Gómez, I. Parra Uribe y M. Q. Gorgas Torner
- 169 Estabilidad de los medicamentos termolábiles ante una interrupción accidental de la cadena de frío
I. Ricote-Lobera, B. Ortiz-Martín, S. Fraile-Gil, B. Santos-Mena, F. J. Hidalgo Correas y B. García-Díaz
- 193 Análisis de costes del uso de toxina botulínica A en España
F. de Andrés-Nogales, A. Morell, J. Aracil, C. Torres, I. Oyangüez y M. A. Casado
- 202 Diseño de una matriz de riesgo para la valoración de los preparados estériles en los centros sanitarios
A. M.ª Martín de Rosales Cabrera, C. López Cabezas y P. García Salom
- 211 Medicamentos termolábiles: intervención farmacéutica como garantía del mantenimiento de la cadena del frío
I. Ricote-Lobera, B. Santos-Mena, S. Fraile-Gil, B. Ortiz-Martín, F. J. Hidalgo-Correas y B. García-Díaz
- 216 Sistemas de soporte a la toma de decisiones clínicas en insuficiencia renal
E. Martínez Bernabé, G. Paluzie-Ávila, S. Terre Obme, D. Ruiz Poza, M. A. Parada Arañilla, J. González Martínez, R. Albertí Valmaña y M. Castellvi Gordó

Comunicaciones breves

- 223 Análisis de las causas de suspensión de tratamiento con triple terapia antiviral en pacientes con hepatitis C
J. Ruiz Ramos, L. Lorente Fernández, I. Gil Gómez, M. Cueto Sola, E. Monte Boquet y J. L. Poveda Andrés
- 227 Intervenciones farmacéuticas relacionadas con la prevención de errores de medicación en la transición asistencial de pacientes tratados con apomorfina
M. Ucha Sanmartín, A. Martín Vila, C. López Vidal, M. Caamaño Barreiro y G. Piñeiro Corrales

Sumario (cont.)

Volumen 38. Número 3.
Mayo-Junio 2014

Revisión

- 231 Nuevos fármacos en el abordaje terapéutico de la hepatitis C
R. Jiménez Galán, Á. Albacete Ramírez, P. Monje Agudo, Y. Borrego Izquierdo y R. Morillo Verdugo

Cartas al director

- 248 Posible osteonecrosis mandibular inducida por denosumab en el tratamiento de la osteoporosis. A propósito de un caso
P. Selvi Sabater, A. M. Rizo Cerdá, J. C. Titos Arcos y A. Espuny Miró
- 249 Toxicidad de la gemcitabina intravesical en el tratamiento del cáncer de vejiga superficial
R. Gavira Moreno, P. Beardo Villar y R. Gamaza Martínez
- 252 Administración de colistina intraventricular para el tratamiento de la meningoencefalitis por *Stenotrophomonas maltophilia*
V. Romero Díaz-Maroto, C. Pérez Menéndez-Conde, M.ª I. Morosini Reilly y T. Bermejo Vicedo
- 254 Reacción infusional grave e infrecuente por trastuzumab
M.ª Sacramento Díaz-Carrasco, C. Ramírez, S. Montenegro y J. L. Alonso-Romero
- 255 Reacción de hipersensibilidad a etopósido. A propósito de un caso
M. Mullera Martí, M. Riba Solé, E. Fernández de Gamarra Martínez y M. A. Mangués Bafalluy



Farmacia HOSPITALARIA

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

Contents

Volume 38. Number 3.
May-June 2014

Editorial

- 151 Pharmacological interactions: a professional challenge
L. Girona Brumós, J. C. Juárez Gómez and P. Lalueza Broto

Originals

- 154 Stability study of oxaliplatin and doxorubicin for intraperitoneal administration with hyperthermia
V. Escudero-Ortiz, M.^a J. Duart-Duart, C. Pérez-Ruixo, J. J. Pérez-Ruixo and B. Valenzuela
- 162 Multidisciplinary approach as a model for detection and monitoring of psychiatric morbidity in patients treated with interferon and ribavirin
M. Cabré Serres, N. Rudi Sola, C. Pontes García, M. Vergara Gómez, I. Parra Uribe and M. Q. Gorgas Torner
- 169 Thermolabile drugs stability faced with an accidental interruption in the cold chain
I. Ricote-Lobera, B. Ortiz-Martín, S. Fraile-Gil, B. Santos-Mena, F. J. Hidalgo Correias and B. García-Díaz
- 193 Cost analysis of the use of botulinum toxin type A in Spain
F. de Andrés-Nogales, A. Morell, J. Aracil, C. Torres, I. Oyangüez and M. A. Casado
- 202 Design of a risk matrix to assess sterile formulations at health care facilities
A. M.^a Martín de Rosales Cabrera, C. López Cabezas and P. García Salom
- 211 Thermolabile drugs: pharmacist intervention as a guarantee of cold chain maintenance
I. Ricote-Lobera, B. Santos-Mena, S. Fraile-Gil, B. Ortiz-Martín, F. J. Hidalgo-Correias and B. García-Díaz
- 216 Clinical decision-making support systems in renal failure
E. Martínez Bernabé, G. Paluzie-Ávila, S. Terre Obme, D. Ruiz Poza, M. A. Parada Aradilla, J. González Martínez, R. Albertí Valmaña and M. Castellvi Gordo

Brief communications

- 223 Analysis of the causes leading to withdrawal of the treatment with triple antiviral therapy for hepatitis C patients
J. Ruiz Ramos, L. Lorente Fernández, I. Gil Gómez, M. Cueto Sola, E. Monte Boquet and J. L. Poveda Andrés
- 227 Prevention of medication errors in healthcare transition of patients treated with apomorphine
M. Ucha Sanmartín, A. Martín Vila, C. López Vidal, M. Caamaño Barreiro and G. Piñeiro Corrales

Contents *(cont.)*

Volume 38. Number 3.
May-June 2014

Review

- 231 New drugs in the treatment of chronic hepatitis C
R. Jiménez Galán, Á. Albacete Ramírez, P. Monje Agudo, Y. Borrego Izquierdo and R. Morillo Verdugo

Letters to the editor

- 248 Possible denosumab-induced jaw osteonecrosis in the treatment of osteoporosis. A case report
P. Selvi Sabater, A. M. Rizo Cerdá, J. C. Titos Arcos and A. Espuny Miró
- 249 Toxicity of intravesical gemcitabine in superficial bladder cancer treatment
R. Gavira Moreno, P. Beardo Villar and R. Gamaza Martínez
- 252 Treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* meningoencephalitis with intraventricular colistin
V. Romero Díaz-Maroto, C. Pérez Menéndez-Conde, M.^a I. Morosini Reilly and T. Bermejo Vicedo
- 254 An unexpected and severe infusion reaction induced by trastuzumab
M.^a Sacramento Díaz-Carrasco, C. Ramírez, S. Montenegro and J. L. Alonso-Romero
- 255 Hypersensitivity reaction to etoposide. A case report
M. Mullera Martí, M. Riba Solé, E. Fernández de Gamarra Martínez and M. A. Mangues Bafalluy



EDITORIAL

Interacciones farmacológicas: un reto profesional

L. Girona Brumós, J. C. Juárez Giménez y P. Lalueza Broto

Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

La misión principal de los farmacéuticos de hospital es aportar conocimientos y aptitudes para optimizar el tratamiento farmacológico de nuestros pacientes, tanto si están ingresados como si se tratan a nivel domiciliario. En ambos casos, podemos encontrarnos con profesionales altamente cualificados y con medicamentos innovadores, o novedosos, de los que podrían desconocerse algunos datos de su perfil de seguridad. Esto, junto con la complejidad de muchas de las patologías tratadas, la existencia de pacientes frágiles y la necesidad de asociar fármacos con los que pueden alterarse los efectos terapéuticos o de seguridad, nos obliga a aportar la información necesaria para conocer los beneficios y riesgos de los tratamientos a utilizar.

La integración del farmacéutico en las diferentes áreas especializadas permite conocer de cerca las oportunidades de mejora terapéutica y entre ellas, una de las más importantes es la relacionada con las interacciones farmacológicas (IF). Los farmacéuticos nos encontramos en una posición privilegiada para aportar recomendaciones sobre el manejo de las IF. El conocimiento de las bases farmacológicas y la necesidad de disponer de información actualizada y contrastada para evitar, minimizar o tratar los riesgos que una inadecuada asociación de fármacos pueda causar en los pacientes, es una de las áreas de conocimiento en las que somos necesarios y podemos ser muy eficaces.

En este complejo escenario hay dos grandes actores, el fármaco y el paciente. Para el primero, hay elementos clave en la evaluación de las posibles IF como son las características farmacocinéticas y el perfil de toxicidad, que nos ayudan a conocer y anticiparnos a los posibles riesgos que afectan al gran protagonista, el paciente. Las consecuencias de las IF suelen ser una disminución o un

aumento de su acción farmacológica, es decir, una pérdida de efectividad o un aumento del riesgo de aparición de efectos adversos que, en ocasiones extremas, pueden ser fatales para el paciente, tanto por fracaso terapéutico como por toxicidad. En algunos casos pueden ser beneficiosas y se integran en la práctica clínica habitual.

Las IF se producen, en general, por dos mecanismos diferentes, clasificándose en farmacodinámicas y en farmacocinéticas. Las primeras se basan según la influencia que tiene uno o varios fármacos sobre el efecto de otro u otros en los receptores u órganos en los que actúan. Las segundas se deben a la influencia que tiene un fármaco sobre la farmacocinética de otro en el organismo, alterando la absorción, distribución, metabolismo o excreción. En ocasiones pueden coincidir ambos mecanismos, farmacodinámicos y farmacocinéticos.

Las farmacodinámicas son relativamente previsibles ya que se relacionan con los efectos de los medicamentos, tanto terapéuticos como adversos y suelen ser comunes a los componentes de un mismo grupo terapéutico. Podríamos decir que es como una sobredosificación. De las farmacocinéticas el proceso que tiene un papel más importante es el metabolismo. Los potentes inductores o inhibidores enzimáticos van a ser los responsables de que se produzca la interacción, son los "fármacos precipitantes". Los que tienen un estrecho margen terapéutico y/o los que son sustratos altamente sensibles a la metabolización, son los "fármacos objetos" de interacción. En estos casos, la monitorización terapéutica puede ser la solución para asegurarnos de que nos encontramos dentro de los márgenes terapéuticos y de seguridad.

Pero no toda la variabilidad en la respuesta farmacológica la causa la inhibición y la inducción farmacocinética, en ocasiones las alteraciones genéticas pueden con-

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lgironab@gmail.com (L. Girona Brumós)

tribuir a que se produzcan IF. La variabilidad genética, también denominada polimorfismo, asociada en parte con las diferencias étnicas, explica la adaptabilidad del organismo para metabolizar las sustancias del entorno. Mayoritariamente, todos los individuos tienen dos copias o alelos de cada gen. El más frecuente se denomina "tipo salvaje" (*wild type*). Cuando se dan variantes en los alelos salvajes se producen los polimorfismos genéticos. Cuando estos alelos polimórficos no son funcionantes o hay una menor cantidad de los funcionantes, nos encontramos ante un metabolizador lento, con menos capacidad para biotransformar los sustratos. Por el contrario, cuando hay copias extras de los alelos, nos encontramos ante metabolizadores rápidos o ultrarrápidos, según el grado de variabilidad. Esto explica la amplia variabilidad observada y que sólo se observen resultados adversos en una pequeña población.

También es importante conocer los factores de riesgo que favorecen que una determinada interacción potencial se manifieste clínicamente, con objeto de reducir la probabilidad de aparición y/o gravedad del cuadro clínico. Por ejemplo, como factores de riesgo cardíaco por prolongación del segmento QT se citan: género femenino, enfermedad cardíaca previa, bradicardia, antecedentes familiares de riesgo de prolongación del segmento QT, alteraciones electrolíticas (hipopotasemia, hipocalcemia, hipomagnesemia), hipotiroidismo y edad avanzada^{1,2}. Si fuera imprescindible esta asociación, debería asegurarse una correcta fórmula electrolítica, evitar dosis altas de los fármacos que puedan causar la interacción y realizar electrocardiograma de control.

En la actualidad nadie, con conocimientos farmacológicos y responsabilidad profesional, duda del papel fundamental que tiene el conocimiento y manejo de las IF. Pero sin embargo, aún hoy, existen dificultades para acceder a un conocimiento completo de las IF, en parte por la falta de datos bibliográficos. Recogiendo esta inquietud, en octubre de 2009, en la sede de la Farmacopea de Estados Unidos, se realizó una conferencia nacional en la que participaron profesionales, agencias sanitarias, incluida la FDA, proveedores y editores con el fin de mejorar la evidencia de las IF, así como su evaluación e integración en los Sistemas de Soporte para la Decisión Clínica (SSDC). Recomendaron que se realizaran estudios bien diseñados con el fin de determinar la incidencia, resultados y factores de riesgo de los pacientes en las publicaciones de las IF; que se utilizaran procedimientos transparentes y sistemáticos para evaluar la evidencia de las IF con objeto de establecer la gravedad y los riesgos de las IF y mejorar la integración de la evidencia en los SSDC³.

Frente a esta situación, expertos como Cozza y cols.⁴ dan una serie de recomendaciones para el manejo de las IF, como: evitar la prescripción de fármacos que inhiban o induzcan significativamente los enzimas metabolizadores, prescribir fármacos que se eliminen por varias vías

metabólicas o que no tengan consecuencias graves si su metabolismo se prolonga o se reduce y controlar las concentraciones plasmáticas del fármaco objeto de interacción farmacocinética, especialmente al añadir un inductor o inhibidor enzimático y al suspenderlo, teniendo en cuenta que el periodo en que se mantiene la inducción o la inhibición es variable.

En este escenario, es importante que los farmacéuticos de hospital evalúen las alertas de las IF y tengan conocimientos básicos sobre estos eventos. Deben conocer los mecanismos de la interacción, los riesgos para los pacientes, los sistemas de eliminación de los fármacos, los inductores e inhibidores enzimáticos más significativos, así como los fármacos de estrecho margen terapéutico.

Cabe destacar la complejidad terapéutica actual y la dificultad de conocer por nuestros propios medios las IF potenciales y descritas. Pero, gracias a las nuevas tecnologías de la información han adquirido un gran protagonismo las bases de datos, que gracias a su integración en los SSDC permiten detectarlas antes de que se produzcan, o bien establecer mecanismos de control para que, si se producen, el riesgo para el paciente sea mínimo. Estos sistemas deberían limitarse a detectar solo las IF que puedan causar daño al paciente y evitar la llamada "fatiga de alertas", que ocurre cuando los profesionales sanitarios reciben un número elevado de alertas, incluyendo aquellas que son triviales o inapropiadas para sus pacientes. En este sentido, es importante que como expertos en esta área de conocimiento, seamos capaces de seleccionar la base de datos de IF más adecuada y contribuir a la implementación de SSDC óptimos, con una catalogación de IF adecuada a la práctica clínica asistencial, lejos de la teorización y con la mínima posibilidad de generar las falsas alertas descritas anteriormente.

Este proceso no es simple pero es nuestra obligación el "hacerlo simple", para evitar riesgos y para que los pacientes se beneficien de una terapia farmacológica eficaz y segura. Además, debemos generar una "cultura de interacciones" que sensibilice a todos los actores del proceso terapéutico en su justa medida.

Y finalmente acabar con una reflexión: ¿Qué actitud tomar ante la incertidumbre? Horn y Hasten, reconocidos expertos del tema, retoman una historia del matemático William K. Clifford que en 1877 escribió un ensayo llamado "*The Ethics of Belief*". Relata la hipotética historia del propietario de un barco que, aunque viejo y decrepito, seguía activo. Las reparaciones eran costosas y aunque sabía que no era correcto, decidió hacer el viaje con pasajeros sin reparar el barco. Poco a poco él mismo se iba convenciendo de que no pasaría nada, ya había hecho muchos viajes. Así, hizo el viaje y no paso nada. Clifford propone una pregunta: ¿qué ocurre si el barco hace ese viaje, y otros, y no pasa nada? ¿Deja de ser culpable el propietario del barco? No, ni un ápice, dice Clifford, ya que una decisión es correcta o equivocada según se base o no en la evidencia disponible en el momento

en que se toma la decisión⁵. La misma actitud deberíamos tener ante una posible IF. Si hay riesgo de interacción debemos tomar las precauciones necesarias para detectarlas, prevenirlas o evitarlas.

Bibliografía

1. Justo D, Prokhorov V, Heller K, Zeltser D. Torsade de pointes induced by psychotropic drugs and the prevalence of its risk factors. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2005;111:171-6.
2. Horn JR, Hansten PD. Drug interactions and QT interval prolongation. *Pharmacy Times*. December 2004;66
3. Hines LE, Malone DC, Murphy JE. Recommendations for Generating, Evaluating, an Implementing Drug-Drug Interaction Evidence. *Pharmacotherapy* 2012;32(4):304-13.
4. Cozza KL, Armstrong SC, Oesterheld JR. Pautas para clasificar las interacciones farmacológicas. En: *Principios de interacción farmacológica para la práctica médica*. Ars Medica. Barcelona 2006. 410-5.
5. Horn JR, Hansten P. Drug Interactions: Interaction Decisions: Using Evidence to Weigh Risks. Disponible en: <http://www.pharmacy-times.com/issue/pharmacy/2009/2009-01/2009-01-9970> (consultado el 16 de octubre de 2010).



ORIGINALES

Estudio de estabilidad de oxaliplatino y doxorubicina para su administración intraperitoneal con hipertermia

V. Escudero-Ortiz¹, M.^a J. Duart-Duart², C. Pérez-Ruixo^{3,4}, J. J. Pérez-Ruixo⁵ y B. Valenzuela¹

¹Plataforma de Oncología. Hospital Quirón. Torrevieja. Alicante. ²Profesora del Área de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Departamento de Ingeniería. Universidad Miguel Hernández. Alicante. ³Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Valencia. Valencia. ⁴Consulting Projects for Research. Valencia. ⁵Director Científico. Translational Sciences. AMGEN, Inc. España.

Resumen

Objetivo: Determinar *in vitro* la estabilidad físico-química de oxaliplatino y doxorubicina en las condiciones de hipertermia utilizadas *in vivo* durante el tratamiento de pacientes con carcinomatosis peritoneal, tras cirugía citoreductora.

Métodos: Se prepararon tres disoluciones: A (oxaliplatino 200 mg/L), B (doxorubicina 15 mg/L) y C (oxaliplatino 200 mg/L + doxorubicina 15 mg/L) en glucosa al 5%. Las tres disoluciones se sometieron a la temperatura máxima alcanzada *in vivo* (49° C) durante dos horas. La estabilidad física se centró en el control visual de partículas y/o precipitados en las disoluciones, el desprendimiento de gases, olor y color. Para controlar la estabilidad química, se extrajeron muestras cada 15 minutos desde el inicio del estudio y se determinó la concentración remanente de oxaliplatino y doxorubicina en las mismas. Las concentraciones de oxaliplatino se determinaron por absorción atómica con cámara de grafito mientras que doxorubicina se determinó mediante cromatografía líquida de alta resolución. Como criterio de estabilidad química se seleccionó el establecido en la Farmacopea Americana que establece un margen de variación permitido entre el 90-110% de la concentración inicial.

Resultados: Durante el tiempo de ensayo, no se observó la aparición de partículas o precipitados, ni el desprendimiento de gases o cambios de color en las disoluciones. Las muestras analizadas presentaron una concentración remanente de oxaliplatino y doxorubicina dentro del límite de 90-110%. La estabilidad de las muestras sometidas a dos ciclos de congelación-descongelación tras la hipertermia también se encontró dentro de los límites especificados.

Conclusiones: Las disoluciones A, B y C en glucosa al 5%, son estables física y químicamente a 49° C, durante dos horas. En estas condiciones, podrían ser utilizadas con garantías de estabilidad en pacientes con carcinomatosis peritoneal subsidiarios de recibir quimioterapia intraperitoneal con hipertermia basada en estos agentes antineoplásicos.

Stability study of oxaliplatin and doxorubicin for intraperitoneal administration with hyperthermia

Abstract

Objective: To evaluate the *in vitro* physicochemical stability of oxaliplatin and doxorubicin when the *in vivo* hyperthermic intraperitoneal conditions are reproduced.

Methods: Three solutions were prepared, A (oxaliplatin 200 mg/L), B (doxorubicin 15 mg/L) and C (oxaliplatin 200 mg/L with doxorubicin 15 mg/L) in glucose 5%. The three solutions were subjected to the maximum temperature reached *in vivo* (49° C) for two hours. Physical stability was focused on visual control of particles or precipitates in solutions, discharge of gases, odor and color. Samples were taken every 15 minutes and the chemical stability was evaluated by determining the concentration of oxaliplatin and doxorubicin remaining in the samples. Oxaliplatin concentrations were determined by atomic absorption graphite chamber while doxorubicin was determined by high performance liquid chromatography. The chemical stability criteria selected was the one described by the American Pharmacopoeia, which sets a permissible variation range between the 90-110% of the initial concentration.

Results: During the assay there was no appearance of particles, precipitates in the samples, discharge of gases, nor colour changes in the solutions. The samples showed a remaining concentration of oxaliplatin and doxorubicin within the 90-110% limit. The stability of the samples that follow to two cycles of freeze-thaw after hyperthermia was also found within the specified limits.

Conclusion: A, B and C solutions in 5% glucose, are physically and chemically stable at 49° C for two hours. Under these conditions, these solutions could be used with guarantees of stability in patients with peritoneal carcinomatosis subsidiary of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy based in these antineoplastic agents.

PALABRAS CLAVE

Oxaliplatino; Doxorubicina; Carcinomatosis peritoneal; Hipertermia; Estabilidad

KEYWORDS

Oxaliplatin; Doxorubicin; Peritoneal carcinomatosis; Hyperthermia; Stability

Farm Hosp. 2014;38(3):154-161

Farm Hosp. 2014;38(3):154-161

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: belen.valenzuela@quiron.es (Belén Valenzuela Jiménez).

Introducción

Oxaliplatino es un fármaco antineoplásico que ejerce su acción al unirse de forma covalente a la doble hélice de ADN de forma que inhibe su síntesis y transcripción¹. En España está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico, en asociación con 5-fluorouracilo y leucovorin, y en otros tipos de tumores sólidos¹. Oxaliplatino también se ha utilizado en el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal en pacientes sometidos a cirugía citorrreductora y quimioterapia intraperitoneal con hipertermia (HIPEC)^{2,3}. Oxaliplatino se presenta como concentrado para solución para perfusión en viales de 50, 100 y 200 mg de 10, 20 y 40 mL, respectivamente. Estudios publicados muestran que el oxaliplatino es estable al menos durante 4 horas expuesto a una temperatura de 46° C en solución de glucosa al 5%⁵. Oxaliplatino es estable en envases de vidrio, cloruro de polivinilo, prolipropileno, polietileno y poliolefina, no presentando adsorción a estos tipos de materiales¹. Aunque en la Ficha Técnica del oxaliplatino se especifica que no se debe congelar⁴, diversos estudios muestran que el oxaliplatino diluido es estable tras dos ciclos de congelación-descongelación⁶.

Otro fármaco utilizado en los regímenes de HIPEC para el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal es doxorubicina⁷⁻¹¹, antraciclina de amplio espectro aprobada en España para el tratamiento de diversos tumores hematológicos y sólidos¹. La presentación comercializada en España para la administración parenteral es en forma de polvo de color rojo para solución inyectable y de solución para perfusión. Según su ficha técnica, los viales de doxorubicina hidrocloreto en polvo se deben reconstituir en cloruro sódico al 0,9% o en agua para inyección hasta una concentración de 2 mg/mL¹². Doxorubicina, una vez reconstituida, es estable a 35° C durante, al menos, 14 días en envases de etienovinilacetato¹³. Sin embargo, se han evidenciado pérdidas del 26% cuando doxorubicina se somete a una temperatura de 100° C durante una hora¹⁴. Además, hasta un 10% de la dosis de doxorubicina puede adsorberse a los envases de vidrio¹. A pesar de que el fabricante recomienda no congelar las soluciones de doxorubicina, Hoffman y cols.¹⁵ han evidenciado que tras congelar la disolución de doxorubicina a -20° C, durante al menos 30 días, no se produce degradación.

Existe limitada información sobre la estabilidad de oxaliplatino y doxorubicina tras su administración conjunta por vía intraperitoneal con hipertermia y, por ello, el objetivo del presente estudio ha sido evaluar la estabilidad físicoquímica de las disoluciones de oxaliplatino y doxorubicina en glucosa al 5% cuando se administran en monoterapia o combinadas. En este estudio, se ha reproducido *in vitro* las condiciones de concentración y temperatura que se dan en HIPEC. Asimismo, se ha evaluado la estabilidad de las disoluciones de oxaliplatino y doxo-

rubicina tras ser sometidas a dos ciclos de congelación-descongelación posteriores a la hipertermia.

Métodos

Reactivos

Como productos de ensayo se ha empleado oxaliplatino (Eloxatin® 5 mg/mL, Sanofi-Aventis S.A.) y doxorubicina (Doxorubicina Ferrer Farma® 10 mg, Ferrer Grupo). Como vehículo para la preparación de las disoluciones se ha utilizado glucosa al 5% (Viaflo, Baxter®). Otros reactivos utilizados han sido daunorubicina (Daunoblastina® 20mg, Kenfarma), dihidrogenofosfato potásico (Panreac Química S.A.), ácido ortofosfórico 85% (Panreac Química S.A.), ácido nítrico 65% (Prolabo®), acetonitrilo e isopropanol, ambos de calidad HPLC (Panreac Química S.A.). El agua ultrapura, también con calidad HPLC, se ha obtenido mediante el sistema Milli Q (Equipo Milli Q Gradient A10, Millipore®).

Equipos empleados en el estudio

El estudio se ha realizado en un baño termostático JP Selecta modelo 6000138 a 49°C, temperatura más alta alcanzada *in vivo*, situado en el interior de una cabina de gases CRUMA modelo 1010.

Para el análisis de las muestras de oxaliplatino se ha empleado un espectrofotómetro de absorción atómica Agilent® serie 240Z equipado con un dispensador de muestras automático (PSD 120) y una cámara de atomización con tubo de grafito (GTA 120). Para el análisis de las muestras de doxorubicina se ha empleado un sistema de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) Agilent® serie 1200 equipado con un desgasificador (mod. G1233A), bomba cuaternaria (mod. G1354A), inyector automático (mod. G1329A), componente termostático para columna (mod. G1316A), detector de fluorescencia de múltiple longitud de onda (mod. G1321A) y sistema automático de adquisición y procesamiento de datos cromatográficos ChemStation® (versión B.02.01).

Disoluciones de ensayo

Se han preparado tres disoluciones de ensayo en glucosa al 5%; la disolución A que contiene oxaliplatino a una concentración de 200 mg/L, la disolución B que contiene doxorubicina a una concentración de 15 mg/L y una disolución C que contiene oxaliplatino 200 mg/L junto con doxorubicina 15 mg/L.

Diseño del estudio de estabilidad

Para evaluar la estabilidad física cada día de estudio se ha realizado un control visual de partículas y/o precipitados en las disoluciones preparadas y conservadas a -80° C. Asimismo, se ha evaluado visualmente el desprendi-

miento de gases en las muestras, así como las características organolépticas olor y color.

El estudio de estabilidad química se ha realizado, para cada disolución, en tres días diferentes. Todas las disoluciones han sido extemporáneas y se han depositado en recipientes de vidrio topacio que se han sumergido en un baño termostático a temperatura de 49° C durante dos horas. Antes del inicio del estudio, se ha tomado una muestra a temperatura ambiente y posteriormente, una vez atemperada la disolución a 49° C, se han tomado muestras a los tiempos 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90 y 120 minutos.

Adicionalmente, se ha evaluado la estabilidad para cada una de las disoluciones, tras dos procesos de congelación-descongelación posteriores a la hipertermia con objeto de establecer la estabilidad de las muestras extraídas en estudios *in vivo* y congeladas hasta su posterior valoración. Para ello, el primer día de estudio se ha tomado una muestra adicional a cada uno de los tiempos de muestreo descritos y se han conservado a -80° C durante 15 días. Transcurrido ese tiempo, las muestras se han descongelado a temperatura ambiente y se ha tomado el volumen necesario de cada muestra para proceder a su bioanálisis. El volumen de muestra restante ha sido de nuevo congelado durante otros 15 días para evaluar la estabilidad tras un segundo ciclo de congelación-descongelación.

Bioanálisis

La cuantificación de la concentración de oxaliplatino se ha realizado mediante espectroscopia de absorción atómica con cámara de grafito mientras que la de doxorubicina¹⁶ se ha realizado mediante HPLC acoplada a detección de fluorescencia. Ambas técnicas analíticas han sido previamente validadas según las directrices de la FDA¹⁷ y EMA¹⁸, en un ámbito de concentraciones de 0.03 a 3 mg/L para oxaliplatino y de 1 a 900 ng/mL para doxorubicina¹⁶. Los parámetros de validación han incluido estudios de linealidad, exactitud y precisión intradía e interdía, límite de cuantificación, selectividad y recuperación de la técnica.

Puesto que las disoluciones de oxaliplatino (A y C) se prepararon a una concentración de 200 mg/L, superior al patrón de mayor concentración de la técnica analítica, se realizó una dilución 1/1.000 (v/v) de cada muestra antes de su bioanálisis. Para ello, se tomaron 10 mL de las muestras y se adicionaron 9.990 mL de la ácido nítrico 0,65%. Así, la concentración final de la muestra basal y del resto de muestras, resultaría ser aproximadamente 0,20 mg/L y estarían incluidas en el ámbito de linealidad de la técnica analítica (0,03 a 3 mg/L).

En el caso de las disoluciones de doxorubicina (B y C), también la concentración de 15 mg/L fue superior al patrón de mayor concentración de la técnica analítica validada y, en este caso, la dilución utilizada en las muestras fue 1/20 (v/v). Para ello se tomaron 45 mL de las

muestras, se adicionaron 90 mL de la solución madre de patrón interno y 765 mL de hidrógeno fosfato potásico 0,05 M a pH 3,55. De esta forma, la concentración final de la muestra basal y del resto de las muestras resultaría ser aproximadamente 750 ng/mL y estarían incluidas en el ámbito de linealidad de la técnica analítica de doxorubicina (1 a 900 ng/mL).

Análisis de datos

Cada día del estudio se realizaron rectas de calibración con cuatro patrones de concentración conocida, de forma que, mediante interpolación de las señales analíticas obtenidas en las muestras, se pudo determinar la concentración de fármaco en las mismas. La estimación de la ordenada en el origen y la pendiente de las rectas de calibrado se ha realizado por mínimos cuadrados ponderados, utilizando la inversa del cuadrado de la variable dependiente como función de ponderación. Posteriormente, estos resultados se han corregido por el factor de dilución aplicado para determinar el valor de concentración real de los fármacos en las muestras.

El porcentaje de concentración remanente de oxaliplatino y doxorubicina en cada muestra se ha determinado considerando que los resultados obtenidos en la muestra basal, obtenida antes del inicio del estudio, equivalen al 100% de la concentración estudiada en cada caso. El porcentaje de concentración remanente en cada muestra se ha calculado como media de los tres valores obtenidos al analizar las muestras por triplicado.

Para estudios de estabilidad química de distintas formas farmacéuticas, la Farmacopea Americana establece que el margen de variación permitido es entre el 90-110% de la concentración inicial¹⁸. Estos valores han sido utilizados como valores de referencia por otros autores en estudios de estabilidad previamente publicados^{20,21}. Por analogía con la estabilidad exigida en las formas farmacéuticas, y en ausencia de normativa específica para estudios de estabilidad en mezclas binarias, se ha establecido como criterio de aceptación que la concentración remanente de oxaliplatino y doxorubicina en las muestras esté dentro de los límites de 90-110% de la concentración inicial.

Análisis estadístico

El efecto del tiempo transcurrido desde la preparación de la muestra, el día del ensayo, los ciclos de congelación-descongelación y la presencia de medicación concomitante sobre el porcentaje de concentración remanente del fármaco se evaluó mediante un modelo de regresión lineal múltiple. Se determinaron los coeficientes del modelo de regresión de manera que se minimizara la suma de residuales al cuadrado. Con el fin de controlar las 12 comparaciones múltiples realizadas, se asumió un

Tabla 1. Parámetros de las rectas de calibración en cada día del estudio de estabilidad

Estudio	Doxorrubicina			Oxaliplatino		
	Ordenada en origen (E.E.R.)	Pendiente (E.E.R.)	r	Ordenada en origen (E.E.R.)	Pendiente (E.E.R.)	r
Día 1	7,6·10 ⁻¹ (7,5·10 ⁻²)	1,6·10 ⁻² (1,0·10 ⁻⁴)	0,999	1,4·10 ⁻² (3,0·10 ⁻⁴)	10,0·10 ⁻¹ (5,4·10 ⁻³)	0,999
Día 2	2,9·10 ⁻¹ (1,6·10 ⁻¹)	1,7·10 ⁻² (3,0·10 ⁻⁴)	0,999	4,9·10 ⁻³ (2,0·10 ⁻⁴)	9,2·10 ⁻¹ (4,3·10 ⁻³)	0,999
Día 3	8,0·10 ⁻¹ (2,6·10 ⁻¹)	1,6·10 ⁻² (5,0·10 ⁻⁴)	0,998	1,1·10 ⁻² (4,0·10 ⁻⁴)	6,3·10 ⁻¹ (6,1·10 ⁻³)	0,999
1 ^{er} ciclo congelación-descongelación	8,4·10 ⁻¹ (3,1·10 ⁻¹)	1,9·10 ⁻² (6,0·10 ⁻⁴)	0,999	1,3·10 ⁻² (2,6·10 ⁻³)	8,2·10 ⁻¹ (4,5·10 ⁻²)	0,999
2 ^o ciclo congelación-descongelación	10,4·10 ⁻¹ (1,9·10 ⁻¹)	1,8·10 ⁻² (4,0·10 ⁻⁴)	0,999	1,3·10 ⁻² (2,4·10 ⁻³)	9,9·10 ⁻¹ (4,2·10 ⁻²)	0,999

E.E.R: error estándar relativo; r: coeficiente de correlación.

valor de p inferior a 0,004 (aproximadamente, 0,05/12) para concluir la significación estadística.

Resultados

En el estudio de estabilidad física de oxaliplatino y doxorubicina en las disoluciones de ensayo, no se ha detectado la presencia de ninguna partícula o precipitado en las soluciones preparadas después de permanecer dos horas en condiciones de hipertermia ni tras ser sometidas a dos ciclos de congelación-descongelación. Asimismo, no se ha observado desprendimiento de gases ni cambio de coloración en ninguna de las muestras.

Con respecto a la estabilidad química, los resultados de las curvas de calibrado para las técnicas analíticas obtenidas cada día de estudio se muestran en la tabla 1. El coeficiente de correlación (r) ha sido superior a 0.997 en todos los casos.

En la tabla 2 se detalla el porcentaje medio de oxaliplatino remanente y su desviación estándar para cada tiempo de muestreo, día de estudio y ciclo de congelación-descongelación, en ausencia y presencia de doxorubicina, respectivamente. Los datos de porcentaje de concentración de oxaliplatino remanente en estas condiciones han oscilado desde un 94% hasta un 107%. En la tabla 3 se presentan los parámetros, error estándar, significación estadística e intervalos de confianza del 95% del modelo de regresión multivariante de oxaliplatino. Estos datos revelan que los factores tiempo transcurrido desde la preparación de la muestra, el día del ensayo, los ciclos de congelación-descongelación o la presencia de doxorubicina no modifican el porcentaje de concentración remanente de oxaliplatino de forma significativa. La figura 1A muestra la evolución temporal de la concentración de oxaliplatino respecto al tiempo, en ausencia y presencia de doxorubicina.

En la tabla 4 se detalla el porcentaje medio de doxorubicina remanente y su desviación estándar para cada tiempo de muestreo, día de estudio y ciclo de congelación-descongelación, en ausencia y presencia de oxaliplatino, respectivamente. Los datos de porcentaje de concentración

de oxaliplatino remanente en estas condiciones han oscilado desde un 90% hasta un 109%. En la tabla 5 se presentan los parámetros, error estándar, significación estadística e intervalos de confianza del 95% del modelo de regresión multivariante de doxorubicina. Estos datos revelan que los factores tiempo transcurrido desde la preparación de la muestra, el día del ensayo, los ciclos de congelación-descongelación o la presencia de oxaliplatino no modifican el porcentaje de concentración remanente de doxorubicina de forma significativa. La figura 1B muestra la evolución temporal de la concentración de doxorubicina respecto al tiempo, en ausencia y presencia de oxaliplatino.

Discusión

Oxaliplatino y doxorubicina son fármacos antineoplásicos eficaces en el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal en HIPEC²². Diversos estudios evidencian que la administración intraperitoneal de los antineoplásicos en condiciones de hipertermia tras citorreducción quirúrgica completa, proporciona una mayor supervivencia global de los pacientes respecto a la administración de quimioterapia sistémica convencional^{22,23}. En el contexto de HIPEC, los antineoplásicos permanecen en la cavidad peritoneal a una temperatura entre 42-49° C durante un periodo de 30 a 90 minutos. El vehículo utilizado para la administración es glucosa al 5% puesto que presenta un pH inferior a 5, donde oxaliplatino y doxorubicina son estables. Otros vehículos como icodextrina o soluciones de diálisis intraperitoneal, con un pH cercano a 7, no son recomendables para administrar doxorubicina puesto que pueden comprometer su estabilidad¹⁴. Sin embargo, las evidencias científicas de la estabilidad de oxaliplatino y doxorubicina en las condiciones de HIPEC son limitadas.

En el presente trabajo se ha estudiado la estabilidad de oxaliplatino tras hipertermia a concentración de 200 mg/L (disolución A), de doxorubicina a 15 mg/L (disolución B) y la combinación de ambas (disolución C). El oxaliplatino en glucosa al 5% sería estable durante al menos

Tabla 2. Porcentaje medio de concentración remanente de oxaliplatino 200 mg/L (rango), en presencia o ausencia de doxorubicina 15 mg/L

Tiempo (minutos)	Estudio de estabilidad			Estudio de congelación-descongelación		Presencia doxorubicina
	1 ^{er} día	2 ^o día	3 ^{er} día	1 ^{er} ciclo	2 ^o ciclo	
0	101,5 (101,4-101,7)	102,2 (100,2-105,0)	97,1 (96,3-98,0)	106,8 (103,0-110,0)	103,7 (102,2-106,4)	No
15	100,3 (99,7-100,9)	102,7 (100,5-104,1)	97,9 (92,7-104,5)	100,1 (100,1-103,9)	99,8 (96,4-103,7)	
30	100,6 (100,4-100,7)	98,4 (97,5-99,0)	95,8 (95,2-16,9)	96,6 (95,2-98,0)	105,5 (105,0-105,9)	
45	101,8 (101,2-102,4)	102,3 (100,1-103,5)	101,4 (99,6-104,2)	97,4 (96,1-98,6)	96,3 (94,1-98,9)	
60	99,9 (98,2-101,6)	98,6 (97,3-99,7)	101,0 (98,1-103,2)	99,5 (98,7-100,4)	98,4 (96,1-101,1)	
75	100,9 (99,6-102,2)	100,8 (99,0-104,3)	100,5 (98,5-101,7)	98,9 (97,9-99,9)	99,0 (96,4-102,0)	
90	96,8 (95,9-97,7)	96,6 (96,4-96,8)	103,3 (102,8-103,5)	102,8 (99,5-106,2)	97,9 (96,4-99,8)	
120	98,4 (97,9-98,8)	98,8 (97,8-100,7)	104,2 (102,7-105,3)	97,8 (94,1-101,6)	99,4 (99,0-99,9)	
0	102,2 (102,2-102,3)	95,0 (94,5-95,8)	100,3 (98,2-104,3)	96,9 (95,6-98,2)	97,5 (95,8-99,2)	Sí
15	96,9 (95,2-98,5)	98,5 (95,8-101,8)	94,4 (93,5-95,4)	103,2 (102,7-103,7)	101,4 (100,6-102,3)	
30	102,2 (101,4-103,0)	100,8 (97,3-102,7)	95,0 (93,9-95,5)	102,3 (100,8-103,9)	100,5 (99,0-102,0)	
45	100,5 (100,3-100,8)	102,0 (100,8-102,7)	96,6 (95,1-97,3)	100,7 (95,6-105,7)	98,6 (97,0-100,1)	
60	100,1 (99,2-101,0)	102,8 (101,0-104,3)	99,5 (97,3-101,7)	100,3 (98,2-102,4)	99,7 (99,2-100,2)	
75	99,0 (98,3-99,8)	102,5 (100,2-104,1)	106,4 (104,8-108,8)	99,5 (99,3-99,8)	99,8 (99,1-100,5)	
90	102,0 (101,8-102,2)	100,4 (97,5-102,8)	105,2 (104,3-106,3)	99,3 (95,9-102,7)	99,3 (98,2-100,3)	
120	97,4 (96,6-98,1)	98,6 (96,3-100,3)	104,4 (100,6-106,5)	97,8 (97,3-98,3)	103,3 (100,3-106,2)	

Tabla 3. Parámetros e intervalos de confianza del 95% del modelo de regresión multivariante de oxaliplatino

Parámetros	Coeficiente	Error estándar	p	Intervalo de confianza 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Constante	100,3	0,739	0,000	98,9	101,8
t = 15 min	-0,838	0,820	0,308	-2,453	0,777
t = 30 min	-0,588	0,820	0,474	-2,203	1,028
t = 45 min	-0,594	0,820	0,470	-2,209	1,022
t = 60 min	-0,379	0,820	0,644	-1,994	1,236
t = 75 min	0,390	0,820	0,635	-1,226	2,005
t = 90 min	0,008	0,820	0,993	-1,608	1,623
t = 120 min	-0,345	0,820	0,674	-1,960	1,270
Ensayo día 2	0,041	0,648	0,949	-1,236	1,318
Ensayo día 3	0,136	0,648	0,834	-1,141	1,413
Ciclo congelación 1	-0,037	0,648	0,954	-1,314	1,239
Ciclo congelación 2	-0,037	0,648	0,954	-1,314	1,239
Doxorubicina	0,027	0,410	0,947	-0,780	0,835

dos horas a 49° C, dato que complementa al publicado previamente por Elías y col. quienes establecen que oxaliplatino es estable en solución de glucosa al 5% a 46° C durante al menos 4 horas⁵. El porcentaje de concentración remanente de oxaliplatino en presencia y ausencia de doxorubicina se ha encontrado entre el 90% y el 110% en todos los ensayos realizados, tal como exige la Farmacopea Americana 23 NF18¹⁹.

De la misma forma, se ha estudiado la estabilidad de doxorubicina tras hipertermia en una disolución de doxorubicina 15 mg/L (disolución B) y en una disolución de oxaliplatino 200 mg/L con doxorubicina 15 mg/L (disolución C). El envase utilizado para contener estas disoluciones ha sido vidrio, ya que se ha descrito que hasta un 10% de la doxorubicina puede adsorberse en este tipo de material¹, de forma que ese sería

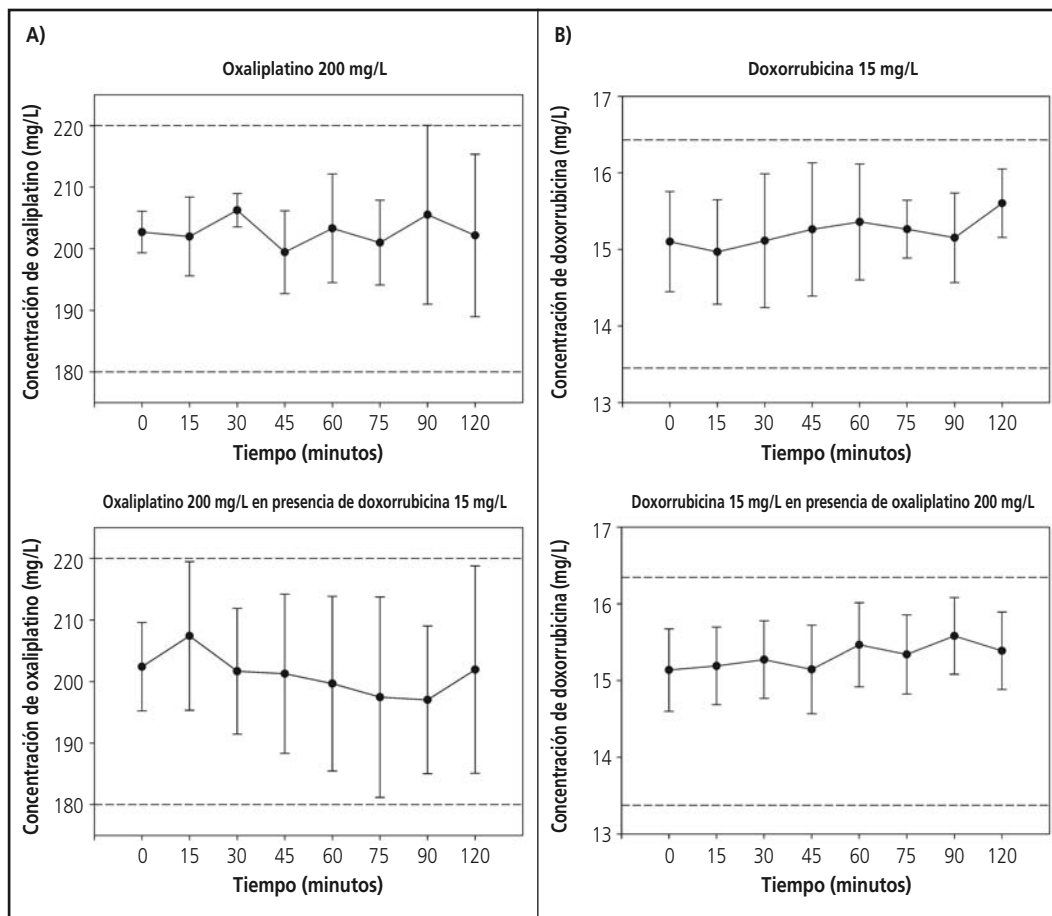


Figura 1. Evolución temporal de las concentraciones de oxaliplatino, en ausencia y presencia de doxorrubicina (1A) y evolución temporal de las concentraciones de doxorrubicina, en ausencia y presencia de oxaliplatino (1B). Las líneas discontinuas representan los valores del 90% y 110% de la concentración basal en cada caso.

Tabla 4. Porcentaje de concentración remanente de doxorrubicina 15 mg/L (rango) en presencia o ausencia de oxaliplatino 200 mg/L

Tiempo (minutos)	Estudio de estabilidad			Estudio de congelación-descongelación		Presencia oxaliplatino
	1 ^{er} día	2 ^o día	3 ^{er} día	1 ^{er} ciclo	2 ^o ciclo	
0	100,9 (99,9-102,1)	97,0 (96,0-98,9)	99,2 (97,9-100,2)	102,1 (100,5-103,2)	105,5 (103,5-107,1)	No
15	100,3 (100,2-100,5)	93,8 (93,3-94,5)	98,4 (97,2-99,6)	103,2 (103,0-103,4)	104,1 (103,3-104,7)	
30	100,8 (100,2-101,1)	94,9 (93,5-96,1)	100,7 (100,5-100,9)	100,8 (99,8-102,0)	104,1 (102,2-105,1)	
45	101,3 (100,4-102,6)	100,7 (100,4-100,9)	101,1 (100,4-102,1)	105,4 (104,9-105,6)	105,6 (-2,0-106,5)	
60	102,5 (100,8-103,6)	103,1 (102,1-104,2)	101,5 (100,9-102,6)	103,9 (102,8-105,4)	106,7 (104,7-108,3)	
75	105,6 (104,4-106,8)	99,4 (98,6-100,2)	95,4 (94,0-96,9)	101,9 (99,7-105,3)	107,7 (-2,0-108,1)	
90	105,1 (103,2-106,9)	97,0 (95,8-98,2)	96,8 (96,4-97,4)	102,7 (101,5-104,4)	104,9 (104,1-106,0)	
120	106,6 (106,0-107,6)	100,6 (100,0-101,1)	100,0 (98,5-101,2)	103,9 (103,2-104,4)	109,4 (108,5-110,8)	
0	100,2 (99,8-100,9)	103,5 (102,7-104,2)	96,2 (95,6-96,9)	100,5 (100,2-100,8)	99,4 (98,8-100,4)	Sí
15	101,5 (100,3-102,5)	103,5 (103,0-103,7)	98,9 (98,3-99,6)	91,2 (89,4-93,1)	103,5 (-2,0-104,0)	
30	102,1 (101,0-103,2)	104,0 (102,9-104,9)	99,0 (98,4-99,6)	99,2 (95,3-106,8)	103,3 (102,5-104,5)	
45	104,1 (-2,0-104,3)	101,5 (100,4-103,2)	99,3 (96,6-100,9)	105,3 (104,6-106,0)	102,9 (101,0-104,3)	
60	102,2 (101,7-102,8)	105,8 (104,0-107,1)	95,1 (94,7-95,5)	90,1 (89,5-90,6)	102,7 (101,2-103,5)	
75	102,1 (101,2-103,0)	104,2 (103,4-105,8)	94,9 (93,6-96,0)	102,5 (100,2-103,6)	99,6 (97,7-101,2)	
90	104,8 (102,8-106,3)	105,7 (104,7-106,6)	103,0 (102,0-103,8)	107,0 (106,5-107,7)	97,6 (97,5-97,9)	
120	102,9 (101,4-104,3)	104,7 (104,4-105,0)	94,1 (93,0-95,0)	98,4 (98,3-98,5)	109,0 (107,9-110,3)	

Tabla 5. Parámetros e intervalos de confianza del 95% del modelo de regresión multivariante de doxorubicina

Parámetros	Coeficiente	Error estándar	p	Intervalo de confianza 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Constante	102,007	0,794	0,000	100,442	103,571
t = 15 min	-0,629	0,881	0,476	-2,364	1,106
t = 30 min	0,425	0,881	0,629	-1,310	2,161
t = 45 min	2,248	0,881	0,011	0,513	3,983
t = 60 min	0,902	0,881	0,307	-0,833	2,637
t = 75 min	0,862	0,881	0,329	-0,874	2,597
t = 90 min	1,996	0,881	0,024	0,260	3,731
t = 120 min	2,496	0,881	0,005	0,761	4,232
Ensayo día 2	-1,473	0,696	0,035	-2,845	-0,101
Ensayo día 3	-4,330	0,696	0,000	-5,702	-2,958
Ciclo congelación 1	-1,560	0,696	0,026	-2,932	-0,188
Ciclo congelación 2	1,441	0,696	0,040	0,069	2,813
Oxaliplatino	-0,726	0,440	0,101	-1,594	0,142

el escenario más conservador para la realización del estudio. En todos los casos, el porcentaje de la concentración remanente de doxorubicina se ha encontrado dentro de los límites establecidos y permite concluir que doxorubicina diluida en glucosa al 5% sería estable durante al menos dos horas a 49° C, resultados similares a los publicados por Elias y cols.⁵, pero que difiere con los publicados por otros autores que establecen pérdidas del 10% en estas mismas condiciones, pero transcurridas 40 horas¹⁴.

En conclusión, las disoluciones de oxaliplatino 200 mg/L y doxorubicina 15 mg/L, cuando se administran en monoterapia o combinadas, son estables en glucosa al 5% en envases de vidrio topacio durante al menos 2 horas a una temperatura de 49° C. Asimismo, se ha demostrado que ambas disoluciones son estables tras ser sometidas a dos ciclos de congelación-descongelación posteriores a la hipertermia en un intervalo de dos semanas. Por tanto, en términos de estabilidad físico-química resulta factible la administración concomitante, intraperitoneal y con hipertermia de oxaliplatino y doxorubicina.

Bibliografía

1. Medicamentos citostáticos. Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospitales. Ed electrónica 2006. ISBN: 84-688-3651-6.
2. Frenel JS, Leux C, Pouplin L, Ferron G, Berton Rigaud D, Bourbouloux E et al. Oxaliplatin-based hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in primary or recurrent epithelial ovarian cancer: a pilot study of 31 patients. *J Surg Oncol*. 2011;103:10-6.
3. Fagotti A, Costantini B, Vizzielli G, Perelli F, Ercoli A, Gallota V et al. HIPEC in recurrent ovarian cancer patients: morbidity-related treatment and long-term analysis of clinical outcome. *Gynecol Oncol*. 2011;122:221-5.
4. Ficha técnica de Eloxatin® (Oxaliplatino). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2005. http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/67390/FT_67390.pdf. Acceso Agosto 2013.
5. Elias D, Bonnay M, Puizillou JM, Antoun S, Demirdjian S, El OA et al. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution. *Ann Oncol*. 2002;13:267-72.
6. Breda M, Maffini M, Mangia A, Mucchino C, Musci M. Development and validation of an inductively coupled plasma mass spectrometry method with optimized microwave-assisted sample digestion for the determination of platinum at ultratrace levels in plasma and ultrafiltrate plasma. *International Meeting on Recent Developments in Pharmaceutical Analysis*. 2008;48:435-9.
7. Barati D, Pennacchioli E, Kusamura S, Fiore M, Balestra MR, Colombo C. Peritoneal sarcomatosis: is there a subset of patients who may benefit from cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy?. *Ann Sug Oncol*. 2010;17:3220-8.
8. Pavlov MJ, Kovacevic PA, Ceranic MS, Stamenkovic AB, Ivanovic AM, Kecmanovic DM. Cytoreductive surgery and modified heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for advanced and recurrent ovarian cancer, 12 year single center experience. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35:1186-91.
9. Bretcha-Boix P, Farré-Alegre J, Sureda M, Dussan C, Pérez-Ruixo JJ, Brugarolas-Masllorens A. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colonic origin: outcomes after 7 years experience of a new centre for peritoneal surface malignancies. *Clin Transl Oncol*. 2010;12:437-42.
10. Sugarbaker PH, Van der Speeten K, Anthony Stuart O, Chang D. Impact of surgical and clinical factors on the pharmacology of intraperitoneal doxorubicin in 145 patients with peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37:719-26.
11. Baratti D, Kusamura S, Cabras AD, Laterza B, BalestraMR, Deraco M. Lymph node metastases in diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Ann Sug Oncol*. 2010;17:45-53.
12. Ficha técnica de Doxorubicina Ferrer Pharma®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2003. http://www.ferrerfarma.com/Documentos/Doxorubicina_FichaTecnica.pdf. Acceso Agosto 2013.
13. Rochard EB, Barthes DMC, Courtois PY. Stability of fluorouracil, cytarabine, or doxorubicin hydrochloride in ethylene vinylacetate portable infusion-pump reservoirs. *Am J Hosp Pharm*. 1992;49:619-23.

14. Trissel LA. Handbook on injectable drugs. American Society of Health-System Pharmacists. 14^a ed. Bethesda, 2006.
15. Hoffman DM, Grossano DD, Damin L, Woodcock TM. Stability of refrigerated and frozen solutions of doxorubicin hydrochloride. *Am J Hosp Pharm.* 1979;36:1536-8.
16. Escudero-Ortiz V, Duart-Duart MJ, Pérez-Ruixo JJ, Valenzuela B. Desarrollo y validación de un método de cromatografía líquida de alta resolución para la determinación y cuantificación de doxorubicina, epirrubicina y daunorrubicina en plasma humano. *Revista de la OFIL.* 2012;22:15-24.
17. Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070107.pdf>. Accessed July 16, 2012.
18. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. ICH Topic Q2 (R1). CPMP/ICH/381/95 - ICH Q2 (R1). Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002662.pdf. Accessed July 16, 2012.
19. The United States Pharmacopoeia/The National Formulary. 2003. Available at: <http://www.usp.org/USPNF>. Accessed July 16, 2012.
20. Nebot-Martínez J, Alós-Almiñana M, Díez-Sales O. Estabilidad en suero fisiológico del busulfán intravenoso en un envase de poliolefinas. *Farm Hosp.* 2008;32:344-8.
21. Mendoza-Otero F, Gómez-Vidal JA, Vila-Clérigues N, Muros_ortega M, García-Molina O, De la Rubia-Nieta A. Estudio de la estabilidad de tiaprida en disolución para administración en perfusión intravenosa continua. *Farm Hosp.* 2013;37:10-4.
22. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe JM et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol.* 2009;27:681-5.
23. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:2426-32.
24. Muller M, Cherel M, Dupré PF, Cerantola S, Pichon R, Gouard S et al. Chimiothérapie hyperthermique intr-péritonéale: étude in Vitro. *La leerte du Gynécologue.* 2009;344:19-23.
25. Matoses-Chirivella MC, Villar LJ, Munilla D, Iranzo-Fernández MD, García V, Nájera-Pérez MD et al. Revisión bibliográfica de la estabilidad de las mezclas diluidas de citostáticos. *Farm Hosp.* 2003;27:240-57.



ORIGINALES

Abordaje multidisciplinar como modelo de detección y seguimiento de la morbilidad psiquiátrica en pacientes en tratamiento con interferón y ribavirina

M. Cabré Serres¹, N. Rudi Sola¹, C. Pontes García², M. Vergara Gómez³, I. Parra Uribe⁴ y M. Q. Gorgas Torner¹

¹Servicio de Farmacia. Hospital de Sabadell. Institut Universitari Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona. ²Unidad de Farmacología Clínica. Hospital de Sabadell. Institut Universitari Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona. ³Servicio de Enfermedades Digestivas. Hospital de Sabadell. Institut Universitari Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona. ⁴Servicio de Psiquiatría. Salut Mental Parc Taulí. Institut Universitari Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona. España.

Resumen

Objetivo: Describir la experiencia recogida durante el programa multidisciplinar, y en particular describir la incidencia de los trastornos psiquiátricos en pacientes con hepatitis C crónica (HCC) durante el tratamiento con interferón y ribavirina, y determinar la adherencia al tratamiento antiviral y la respuesta viral sobtenida (RVS).

Material y métodos: Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo realizado a partir de los datos recogidos durante el programa de dispensación ambulatoria de tratamiento antiviral.

Se incluyó a todos los pacientes mono infectados por el virus hepatitis C (VHC) que iniciaron tratamiento durante el 2010. El cribaje de los trastornos psiquiátricos se realizó mediante el *Hospital Anxiety-Depression Scale* (HADS) y el *General Health Questionnaire* (Goldberg) las semanas 0, 4, 12, 24, 48 y 72. La adherencia se evaluó mediante el recuento de dispensaciones y de la medicación sobrante del paciente y la exposición al fármaco según la regla 80/80/80. La respuesta virológica se determinó por el médico responsable de acuerdo a las definiciones estándar.

Resultados: Se incluyeron 76 pacientes, 19 (25%) de los cuales tenían antecedentes psiquiátricos. La incidencia de trastornos psiquiátricos fue del 33% (n = 25). El pico de resultados anormales en los test fue en la semana 12. El 43% alcanzó RVS, sin diferencias entre ambos grupos (p > 0,05). La adherencia (96,0% y 96,8%, p > 0,05) y RVS (39% y 52%, p > 0,05) fueron similares en ambos subgrupos con y sin trastornos.

Conclusiones: Los trastornos psiquiátricos no tuvieron impacto en la adherencia y la RVS. El seguimiento multidisciplinar durante el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) puede contribuir a la detección precoz y manejo de los trastornos psiquiátricos y a mejorar la atención integral del paciente.

PALABRAS CLAVE

Hepatitis C; Interferón alfa; Ribavirina; Ansiedad; Depresión; Equipo multidisciplinar

Multidisciplinary approach as a model for detection and monitoring of psychiatric morbidity in patients treated with interferon and ribavirin

Abstract

Purpose: We aimed to describe the incidence of psychiatric disorders in a cohort of HCV infected patients treated with interferon and ribavirin, and their impact on treatment adherence and viral response rate (SVR).

Materials and methods: Retrospective analysis of a cohort of HCV patients visited at an outpatient pharmacy service (OPS). We included all adult patients mono infected with HCV who had initiated treatment in 2010. Monitoring of psychiatric disorders was assessed at weeks 0, 4, 12, 24, 48, and 72 through the self-administered questionnaires *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) and *General Health Questionnaire* (Goldberg). Adherence to treatment was assessed by counting of drug dispensations and patient reporting and drug exposure with the 80/80/80 rule. Virologic response was determined by the physician according to standard definitions.

Results: Among 76 included patients, 19 (25%) had a preexisting psychiatric disorder. The incidence of confirmed psychiatric disorders was 33% (n=25), with a peak of abnormal results in the tests by week 12. Overall, 43% of patients achieved an SVR. There were not significant differences between strict adherence and SVR in patients with or without medically confirmed disorders (96.0% vs 96.8%; p = NS) and SVR (39% vs 52%; p = NS), respectively.

Conclusions: Psychiatric side effects had no effect on adherence to treatment nor on attainment of SVR. Multidisciplinary monitoring provided during the treatment of hepatitis C can contribute to early detection and management of psychiatric disorders and to improve integrated patient care.

KEYWORDS

Hepatitis C; Interferon-alpha; Ribavirin; Anxiety disorders; Depressive disorder; Interdisciplinary communication

Farm Hosp. 2014;38(3):162-168

Farm Hosp. 2014;38(3):162-168

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: martacabreserres@gmail.com (Marta Cabré Serres).

Introducción

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las principales causas de hepatopatía crónica, cirrosis hepática y hepatocarcinoma en el mundo, y la indicación más común de trasplante hepático. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), afecta al 2,5% de la población mundial. Se estima que 3-4 millones de personas se infectan anualmente con el VHC y que unos 130-170 millones de personas tienen infección crónica por el VHC. En España, se estima una prevalencia de infección por VHC entre el 1-2,6%, siendo Cataluña y Madrid las comunidades con mayor prevalencia, ambas del 2,6%^{1,2}.

El objetivo principal del tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) es la curación total del VHC o respuesta viral sostenida (RVS) definida como una carga viral indetectable a los seis meses de haber finalizado el tratamiento. Durante el 2010 el estándar de tratamiento de la infección por VHC era la doble terapia antiviral combinando el interferón pegilado (PegIfn) y la ribavirina. Tras un tratamiento de 24 o 48 semanas con esta pauta, y según el genotipo a tratar, se consiguen tasas de curación en torno al 45% en los genotipos 1 y 4, y del 80% en los 2 y 3³. Actualmente a esta pauta se han añadido los inhibidores directos de la proteasa.

Entre los efectos adversos de la doble terapia se incluyen los trastornos psiquiátricos, debidos principalmente al PegIfn, que aparecen especialmente en las primeras semanas de la terapia. Estos trastornos afectan directamente a la calidad de vida del paciente, y a su vez esto tiene un impacto negativo sobre la adherencia al tratamiento antiviral. El resultado final es un menor número de tratamientos completados, con las consecuencias individuales para el paciente y poblacionales para el sistema sanitario, derivadas de la pérdida de efectividad de la intervención^{4,5,6}.

Por ese motivo los profesionales de la salud están aunando esfuerzos para intentar minimizar el riesgo de los trastornos psiquiátricos en estos pacientes, mediante aproximaciones multidisciplinarias en su detección, y mediante instauración de tratamiento precoces.

El farmacéutico clínico forma parte del equipo multidisciplinar con los hepatólogos, psiquiatras y personal de enfermería que siguen y controlan al enfermo con HCC en tratamiento antiviral^{7,8}. Desde la unidad de pacientes externos (UPE) el farmacéutico clínico realiza la dispensación de la medicación y participa proporcionando una educación sanitaria individualizada a cada paciente, al tiempo que se encarga de prevenir y detectar los problemas relacionados con la medicación y los resultados negativos de la medicación. Aunque son pocos los estudios que evalúen esta estrategia farmacéutica, recientemente Mariño et al.⁹ han descrito el impacto de las intervenciones farmacéuticas en la optimización de la respuesta al tratamiento de pacientes con HCC genotipo 1 que por primera vez realizan tratamiento antiviral, y han concluido que los farmacéuticos son capaces de

identificar y responder a las posibles oportunidades de mejora en el uso de los medicamentos como parte del equipo multidisciplinario.

En nuestro centro, desde el año 2007, se está llevando a cabo un programa para detectar, evaluar, controlar y abordar farmacológicamente la aparición de complicaciones psiquiátricas durante el tratamiento de la HCC, en la UPE, en coordinación con los especialistas hepatólogos y psiquiatras.

El objetivo principal del presente estudio es describir la experiencia recogida durante dicho programa, y en particular describir la incidencia de los trastornos psiquiátricos en pacientes con HCC durante el tratamiento con PegIfn y ribavirina, y determinar la adherencia al tratamiento antiviral y la RVS.

Material y métodos

Selección de pacientes e intervenciones estudiadas

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo realizado a partir de los datos recogidos durante el programa de dispensación ambulatoria de tratamiento antiviral de la HCC en la UPE de nuestro centro hospitalario.

Se incluyó a todos los pacientes adultos con HCC sin otras infecciones víricas concomitantes que hubieran iniciado tratamiento con PegIfn- α 2a o α 2b más ribavirina durante el período comprendido entre el 1 de enero de 2010 y el 31 diciembre de 2010 y que hubieran consentido, por escrito, a la realización del seguimiento de su evolución.

Una vez decidido el inicio del tratamiento, las enfermeras de la unidad de hepatología entregaban la medicación necesaria para las primeras 4 semanas de tratamiento y realizaban la educación al paciente sobre la medicación. Tras las primeras 4 semanas y mensualmente, se citaba al paciente a la UPE con el farmacéutico y se repasaba el procedimiento de administración, la conservación, la medicación concomitante, los efectos adversos percibidos tras las primeras dosis y se daba respuesta a las posibles dudas del paciente.

La intervención estudiada consistió en la realización periódica de un cribaje de trastornos psiquiátricos mediante los cuestionarios autoadministrados Hospital Anxiety and Depresión Scale (HAD)¹⁰ y General Health Questionnaire (Goldberg)¹¹. Ambos cuestionarios están validados y traducidos al castellano. El cuestionario HAD emplea dos subescalas (tipo likert), una de ansiedad y otra de depresión. El cuestionario Goldberg evalúa la salud autopercebida, permitiendo discriminar personas sanas de personas con alteraciones psiquiátricas. Éstos se realizaron al decidir el inicio del tratamiento antiviral en la misma consulta de hepatología. En caso de obtener una puntuación indicativa de posible patología psiquiátrica de base se derivaba el paciente a la unidad de Psiquiatría y se retrasaba el inicio de la terapia hasta obtenerse la valoración

psiquiátrica. Una vez iniciado el tratamiento, el farmacéutico clínico fue el encargado de entregar y supervisar que se realizaran los cuestionarios en las semanas 4, 12, 24, 48 y 72. Las puntuaciones de los test se transmitían a Hepatología para que éste realizara una interconsulta con psiquiatría si lo estimaba oportuno.

Variabes del estudio

Todos los datos recogidos se registraron en la base de datos del programa de dispensación ambulatoria de la UPE y los datos clínicos del paciente fueron recogidos a su vez durante la visita médica en una aplicación específica que se compartía mediante la intranet del centro con el equipo multidisciplinar, que incluía los servicios de Digestivo, Psiquiatría y Farmacia. Los datos recogidos fueron: sexo, edad, antecedentes psiquiátricos, antecedentes de adicción a drogas por vía parenteral y antecedentes hábito enólico, transfusiones sanguíneas anteriores al 1992, diagnóstico de diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia sin o con necesidad de tratamiento farmacológico, genotipo viral, ARN-VHC basal (Si ARN-VHC < 600.000 U se consideró carga viral baja, y alta si era \geq 600.000 U), hemoglobina (Hb: g/L), RVS (ARN-VHC indetectable tras 6 meses después de finalizar el tratamiento), respuesta completa con posterior recidiva (ARN-VHC indetectable al finalizar el tratamiento, con detección positiva de ARN-VHC tras 6 meses de finalizar el tratamiento) y la no respuesta (ARN-VHC detectable al final del tratamiento), abandonos del tratamiento decididos por el paciente, retiradas del tratamiento por intolerancias al tratamiento, interconsultas a psiquiatría, nuevos diagnósticos realizados, nuevas prescripciones de psicofármacos, uso de darbepoetina en caso de anemia.

Para la determinación de la adherencia media al tratamiento se utilizó el registro de dispensaciones de medicación de la UPE desde la fecha de inicio del tratamiento hasta el final del tratamiento activo. Se registraron para cada paciente el número de días de tratamiento considerados, número de unidades galénicas totales dispensadas, número de unidades galénicas totales sobrantes, número de unidades galénicas totales consumidas y el número de unidades galénicas totales previstas. Para la determinación de la exposición al fármaco se aplicó la regla del 80/80/80: administradas el 80% de las dosis de interferón y de ribavirina y durante el 80% de la duración total del tratamiento¹².

Todos los datos recogidos para el presente estudio fueron anonimizados mediante un código disociado que aseguró la preservación de la confidencialidad de los datos personales de los pacientes.

Análisis estadístico

El análisis se hizo mediante la aplicación del SPSS versión 19. Para la descripción de las variables cuantitativas

Tabla 1. Características basales de la población

Variable	Resultado
<i>Demográficas:</i>	
Edad (media \pm DE)	52 \pm 10
Sexo, varón (% , n)	55,3 (42)
<i>Características hepatitis C (% , n):</i>	
a) Genotipo viral:	
1	72,4 (55)
2	10,5 (8)
3	9,2 (7)
4	7,9 (6)
b) Carga viral basal	
< 600.000 UI/ml	17,1 (13)
\geq 600.000 UI/ml	82,9 (63)
c) Posible origen de la infección	
UDVP	11,8 (9)
Transfusión sanguínea < 1992	28,9 (22)
<i>Comorbilidades asociadas:</i>	
DM	6,6 (5)
HTA	15,8 (12)
DLP	6,6 (5)
Alcohol	21,1 (16)
Hb basal (g/L) (media \pm DE)	147 \pm 13

DE: desviación estándar; UDVP: antecedente pasado de adicción a drogas por vía parenteral; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; DLP: dislipemia; n: número de observaciones; Hb: hemoglobina.

se usaron métodos estadísticos descriptivos, incluyendo número de valores perdidos, número de valores válidos, intervalo de valores, media, mediana, desviación estándar e intervalo de confianza del 95% para la media. Para la descripción de las variables cualitativas se presentaron el número de valores perdidos y válidos, así como la frecuencia y el porcentaje de cada nivel de la variable. Se compararon los grupos mediante test Chi cuadrado o t de student, según aplicase. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Un total de 90 pacientes realizaron tratamiento para la hepatitis C crónica durante 2010. Se excluyeron a 14 pacientes que no cumplían los criterios de inclusión. Finalmente 76 pacientes fueron incluidos en el estudio. Las características basales de la población incluida en el estudio se muestran en la tabla 1.

El 25,0% (n = 19) de los pacientes presentaban algún antecedente psiquiátrico previo al inicio del tratamiento: depresión (n = 10; 52,6%), ansiedad (n = 6; 31,6%), ansiedad-depresión (n = 1; 5,3%), abuso de tóxicos (n = 1; 5,3%) y trastorno de personalidad (n = 1; 5,3%).

El número de tests previstos fue de 329 para el HAD y el mismo para el Goldberg. La tasa de test HAD realizados fue del 84,5% (n = 278) y la de Goldberg del 83,9% (n = 276). Los tests no realizados estuvieron en relación

Tabla 2. Resultados del tratamiento antiviral según el genotipo viral

Genotipo (n)	Sin respuesta [% (n)]	Recaída	RVS	Abandonos	Intolerancias
1 (55)	32,7 (18)	16,4 (9)	41,8 (23)	1,8 (1)	7,3 (4)
2 (8)	0 (0)	37,5 (3)	50,0 (4)	0 (0)	12,5 (1)
3 (7)	28,6 (2)	14,3 (1)	57,1 (4)	0 (0)	0 (0)
4 (6)	50,0 (3)	0 (0)	33,3 (2)	0 (0)	16,7 (1)

RVS: respuesta viral sostenida; n: número de observaciones.

con abandono de tratamiento, finalización precoz de tratamiento, negación del paciente a realizar el test u olvido del profesional sanitario de realizarlo.

Para todos los pacientes, la adherencia media al tratamiento fue del 96,3% (IC 95%: 93,99-98,62). Aplicando la regla del 80/80/80, el 95% de los pacientes fueron expuestos al fármaco.

El tratamiento antiviral logró una RVS global en el 43,4% (n = 33) de los pacientes tratados. La respuesta completa, con posterior recidiva, ocurrió en el 17,1% (n = 13) de los casos. No respondieron al tratamiento un 30,3% (n = 23) de los pacientes, abandonaron un 1,3% (n = 1) y hubo retiradas por intolerancia al tratamiento en un 7,9% (n = 6) de los casos. La respuesta obtenida con el tratamiento antiviral según el genotipo del virus se especifica en la tabla 2. En cuanto al tipo de Peg-IFN utilizado, el 59,2% de los pacientes utilizaron el Peg-IFN alfa-2a y el 40,8% el alfa-2b.

Durante el periodo del estudio un total de 25 pacientes (32,9%) mostraron resultados alterados en los cuestionarios. La incidencia de los diagnósticos psiquiátricos hallados durante el tratamiento se repartió en: efecto secundario a PegIfn sin diagnóstico por psiquiatría (n = 12; 48,0%), depresión mayor (n = 7; 16,0%), ansiedad (n = 3; 12,0%), insomnio (n = 2; 8,0%) y trastorno de la personalidad (n = 1; 4,0%).

Se realizaron 15 interconsultas a psiquiatría, el 87,0% (n = 13) de las cuales acabaron con una confirmación diagnóstica psiquiátrica. En el resto de casos (n = 12, 48,0%) en los que no se requirió interconsulta a psiquiatría, las alteraciones de los cuestionarios se consideraron como efectos secundarios a interferón sin confirmación diagnóstica.

De los pacientes con alteraciones de los cuestionarios, el 48,0% (n = 12) iniciaron tratamiento con algún psicofármaco. De éstos, el 25,0% (n = 3) recibió un único psicofármaco, el 41,7% (n = 5) dos psicofármacos y el 33,3% (n = 4) restante recibió 3. Se prescribieron un total de 25 fármacos nuevos: lorazepam (n = 6; 24,0%), escitalopram (n = 6; 24,0%), mirtazapina (n = 5; 20,0%), paroxetina (n = 2; 8,0%), trazodona (n = 2; 8,0%), amitriptilina (n = 1; 4,0%), duloxetina (n = 1; 4,0%), pregabalina (n = 1; 4,0%) y zolpidem (n = 1; 4,0%).

El 62,0% de los pacientes experimentaron a lo largo del tratamiento una o más reducciones de los niveles de hemoglobina superior a 30 g/L respecto a la hemoglobina

basal. La anemia fue considerada significativa cuando la reducción de la hemoglobina era inferior a 100 g/L. En estos casos, según el protocolo, estaba permitido el uso de la darbepoetina. La anemia significativa se presentó en el 18,4% de los pacientes (n = 14) y la darbepoetina fue utilizada por el 64,0% de éstos (n = 9).

Análisis de subgrupos

La comparación de las características basales de los subgrupos sin diagnóstico psiquiátrico y con diagnóstico psiquiátrico se muestra en la tabla 3. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. El subgrupo con diagnóstico psiquiátrico presentaba mayor incidencia de antecedentes psiquiátricos respecto al grupo sin diagnóstico [60,0% (15/25) vs 7,8% (4/51), p < 0,001]. Se observó la misma tendencia con los test psiquiátricos basales con resultados alterados (p < 0,001).

El porcentaje de cada test alterado en función de la semana de tratamiento se muestra en la figura 1. En los tres test, el pico de alteración se observa a las 12 primeras semanas de tratamiento.

En el análisis de la adherencia del tratamiento considerando la presencia o ausencia de alteraciones psiquiátricas, no se obtuvo significación estadística; la adherencia media fue similar en el grupo sin diagnóstico [96,02% (IC 95%: 92,90-99,14)] y con diagnóstico respectivamente [96,87% (IC 95%: 93,81-99,93)]. El 100% de los pacientes con diagnóstico psiquiátrico fueron expuestos al fármaco según la regla 80/80/80 en comparación con el 94,0% del grupo sin diagnóstico (p > 0,05).

Se analizó si el factor aparición o no de alteraciones psiquiátricas podría influir en la respuesta obtenida tras el tratamiento antiviral y no se observaron diferencias entre ambos grupos (p > 0,05). En el análisis por cada tipo de respuesta tampoco se mostraron diferencias entre los grupos: no respuesta [26,1 (n = 12) vs 47,8 (n = 11)], recaída [21,7 (n = 10) vs 13,0 (n = 3)], RVS [52,2 (n = 24) vs 39,1 (n = 9)] (p > 0,05) ni tampoco en la aparición de anemia.

Discusión

Los resultados demuestran que el tratamiento con interferón pegilado más ribavirina está asociado con un aumento significativo en los síntomas psiquiátricos^{13,14}. Estos efectos adversos consistieron, en todos los casos,

Tabla 3. Características basales de los subgrupos de estudio

Variable	Sin diagnóstico psiquiátrico (n = 51) [% (n)]	Con diagnóstico psiquiátrico (n = 25) [% (n)]	Valor de p
<i>Demográficas:</i>			
Edad (media ± DE)	50,6 ± 10	53,7 ± 11	0,505
Sexo, varón (% , n)	58,8 (30)	48,0 (12)	0,373
<i>Características de la hepatitis C:</i>			
a) Genotipo viral:			0,793
1	74,5 (38)	68,0 (17)	-
2	9,8 (5)	12,0 (3)	-
3	5,9 (3)	16,0 (4)	-
4	9,8 (5)	4,0 (1)	-
b) Carga viral basal			0,408
< 600.000 UI/ml	19,6 (10)	12,0 (3)	-
≥ 600.000 UI/ml	80,4 (41)	88,0 (22)	-
c) Posible origen de la infección			
ADVP	7,8 (4)	20,0 (5)	0,123
Transfusión sanguínea < 1992	31,4 (16)	24,0 (6)	0,506
<i>Comorbilidades asociadas:</i>			
DM	5,9 (3)	8,0 (2)	0,726
HTA	13,7 (7)	20,0 (5)	0,481
DLP	7,8 (4)	4,0 (1)	0,525
Alcohol	21,6 (11)	20,0 (5)	0,875
Hb basal (g/L) (media ± DE)	147 ± 13	146 ± 14	0,735
<i>Antecedentes psiquiátricos:</i>	7,8 (4)	60,0 (15)	< 0,001
a) Tipo antecedente:			0,234
Trastorno por abuso de tóxicos	0 (0)	6,7 (1)	-
Trastorno ansioso	50,0 (2)	26,7 (4)	-
Trastorno ansioso-depresivo	0 (0)	6,7 (1)	-
Trastorno depresivo	25,0 (1)	60,0 (9)	-
Trastorno de personalidad	25 (1)	0 (0)	-
<i>Tests psiquiátricos basales:</i>			
HAD A	14,6 (7)	56,0 (14)	< 0,001
HAD D	0 (0)	24,0 (6)	< 0,001
GOLDBERG	4,3 (2)	41,7 (10)	< 0,001

DE: desviación estándar; n: número de observaciones; ADVP: adicción a drogas por vía parenteral; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; DLP: dislipemia; Hb: hemoglobina; HAD A y D: Hospital Anxiety and Depression Scale; GOLDBERG: General Health Questionnaire.

en trastornos del estado de ánimo según la evaluación de los test HAD y Goldberg. Resulta difícil comparar estos resultados con la bibliografía publicada, debido al amplio abanico de cuestionarios de cribaje que se han utilizado.

La aparición de efectos adversos psiquiátricos durante el tratamiento no tuvo impacto en la adherencia ni en la eficacia del tratamiento antiviral. De hecho, los pacientes que desarrollaron efectos secundarios psiquiátricos lograron tasas de RVS similares a los que no los desarrollaron. Existen discrepancias en cuanto a estos resultados; estudios recientes hallaron menores tasas de respuesta en el

caso de la aparición de efectos secundarios psiquiátricos¹⁵. En cambio para otros autores estos acontecimientos se asociaron con una mejor o similar respuesta virológica¹⁶. Esta discrepancia se puede explicar por varios sesgos metodológicos como son el tamaño de la muestra, la población estudiada o las herramientas de diagnóstico psiquiátrico. Además hay que tener en cuenta que dado que el método utilizado para evaluar la adherencia se basa en el registro de las dispensaciones, posiblemente no se han identificado a todos los pacientes no adherentes perdiéndose así la oportunidad de intervenir sobre su conducta;

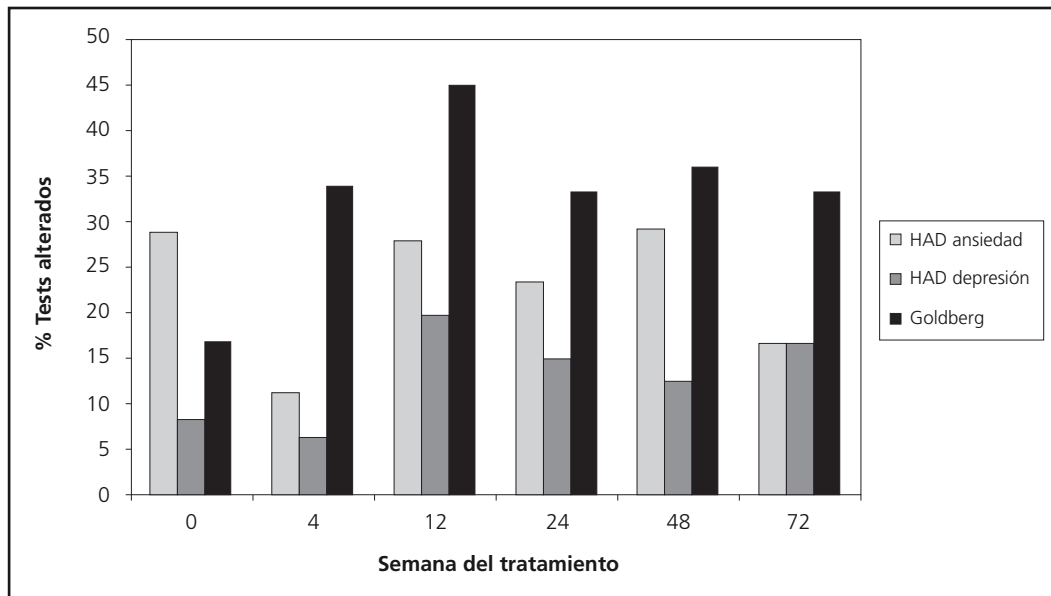


Figura 1. Evolución de los test psiquiátricos alterados.

aunque el hecho de que se citó a los pacientes a la consulta de atención farmacéutica mensualmente se pudo hacer seguimiento de aquellas conductas no adherentes.

En general, los resultados de la doble terapia inducen una RVS en aproximadamente el 45% de los pacientes con genotipo 1 y 4, y más elevada, alrededor del 80%, en los infectados con los genotipos 2 y 3. En nuestro estudio, se observaron estos resultados para los genotipos 1 y 4, aunque para los genotipos 2 y 3 fue menor, posiblemente por el pequeño tamaño muestral¹⁷.

Se han reportado algunos resultados sobre la eficacia al tratamiento antiviral aplicando el enfoque multidisciplinar. Arora et al.¹⁸ obtuvo RVS similares en ambos grupos con o sin intervención multidisciplinar, aunque los efectos adversos en el grupo intervenido fueron menores (6,9% vs 13,7%, $p = 0,02$). Guadagnino et al.¹⁹ evaluaron la viabilidad de un modelo normalizado de gestión multidisciplinar en el paciente con HCC que está participando en programas de desintoxicación a drogas de abuso. Alcanzaron tasas de RVS del 54,7%. Finalmente, Dolder et al.²⁰ examinaron el coste del tratamiento del VHC comparando el manejo del paciente mediante un equipo multidisciplinar y hepatólogos solos. El coste comparado fue de 33.318\$ en el modelo multidisciplinar respecto a los 38.082\$ del equipo único.

Se observó que tener una historia de antecedentes psiquiátricos y unos test basales alterados se asociaron significativamente con la aparición de trastornos del estado de ánimo. La existencia de factores de riesgo para desarrollar trastornos psiquiátricos es controvertida, algunos autores no han encontrado factores de riesgo asociados, mientras que otros han identificado el consumo de drogas y un historial previo de depresión como posibles factores de riesgo¹⁵.

En las puntuaciones obtenidas en los tests psiquiátricos, se puede observar que la tendencia en la depresión y en la salud auto percibida es que se presenta un pico

de alteración en la semana 12 que va disminuyendo progresivamente hasta la 72 quizás por la aplicación de acciones terapéuticas; por el contrario, en el caso de la ansiedad no siguen una tendencia clara observándose picos en varias semanas. Resulta importante tener en cuenta las pérdidas en cada semana, aún así los resultados no se desvían de los obtenidos en otros estudios, confirmándose que dichos efectos adversos suelen aparecer en las primeras semanas de tratamiento²¹.

Aunque no era objetivo de estudio evaluar la eficacia de la profilaxis o del tratamiento con antidepresivos como método para la prevención de los trastornos psiquiátricos asociados a la terapia antiviral, existen varios trabajos que sí lo han hecho. Schaefer et al.²² administraron diariamente escitalopram a 10 miligramos y se concluyó que el uso de profilaxis con dicho fármaco reducía la incidencia y la severidad de la depresión asociada al interferón pegilado; aún así existen otros trabajos que no lo han podido demostrar^{23,24} y por tanto sigue siendo una cuestión sin resolver.

La incidencia de anemia obtenida en nuestro estudio es similar a la publicada por otros autores. Se ha demostrado que los pacientes que desarrollan anemia durante el tratamiento obtienen mejores tasas de RVS independientemente del uso o no de factores estimuladores de eritropoyetina²⁵. En nuestro caso, no obtuvimos relación entre la aparición de anemia y mejores tasas de respuesta, quizás por el pequeño tamaño muestral que no nos permitió observar dichas diferencias.

El impacto de la participación del farmacéutico en el manejo clínico del paciente con hepatitis C no ha sido evaluado en nuestro trabajo aún así la estructura del equipo multidisciplinar en el seguimiento de los pacientes permitió la colaboración entre profesionales. Dentro de este equipo, los farmacéuticos fueron capaces de identificar y responder a las posibles oportunidades de mejora en el uso de medicamentos^{26,27}.

Los avances en el tratamiento de pacientes con HCC han mejorado las tasas de éxito en la última década, sin embargo, los efectos secundarios psiquiátricos representan una limitación importante en este tratamiento, sobretudo por su directa relación con la adherencia al tratamiento y la RVS. Parece que la detección temprana de dichos trastornos y el manejo multidisciplinar adecuado del paciente en tratamiento activo para la hepatitis C permiten la optimización de la adherencia y la eficacia virológica.

Aún así son necesarios nuevos análisis que afinen con la mejor herramienta para el diagnóstico de los trastornos psiquiátricos en los pacientes con HCC, testar que fármacos previenen mejor su aparición y evaluar el abordaje multidisciplinario de estos pacientes, así como analizar el impacto de estos y de los nuevos efectos adversos con la incorporación de los inhibidores de la proteasa a la terapia.

Bibliografía

- Hepatitis C [Internet]. World Health Organization Media Centre (updated Junio 2011, citado 12-03-2012). Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>.
- Bruguera M, Forn X. Hepatitis C en España. *Med Clin*. 2006;127:113.
- EASL Clinical Guide Practice: Management of the hepatitis c virus infection. *Journal of Hepatology*. 2011;55:245-64.
- Vergara M, Gallach M, Dalmau B, Gil M, Miquel M, Rudi N et al. Resultados del tratamiento con Interferon Pegilado y Ribavirina para la Hepatitis Crónica por virus C en la práctica clínica. Experiencia de cinco años. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:274-9.
- Quelhas R, Lopes A. Psychiatric Problems in Patients Infected with Hepatitis C Before and During Antiviral Treatment with Interferon-Alpha: A Review. *Journal of Psychiatric Practice*. 2009;15:262-81.
- Lang JP, Melin P, Ouzan D, Rotily M, Fontanges T, Marcellin P et al. Pegylated interferon-alpha2b plus ribavirin therapy in patients with hepatitis C and psychiatric disorders: results of a cohort study. *Antiviral Therapy*. 2010;15:599-606.
- Spooner L. The critical need for pharmacist involvement in the management of patients with hepatitis C. *J Manag Care Pharm*. 2009;15(2):151-3.
- Walters-Smith N, Marshall SM. Opportunities and considerations for pharmacist intervention in the management of the chronic hepatitis C patient. *J Manag Care Pharm*. 2009;15(5):417-9.
- Mariño EL, Alvarez-Rubio L, Miro S, Modamio P, Banos F, Lastra CF et al. Pharmacist intervention in treatment of patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Manag Care Pharm*. 2009;15(2):147-50.
- Quintana JM, Padierna A, Esteban C, Arostegui I, Bilbao A, Ruiz I. Evaluation of the psychometric characteristics of the Spanish version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2003;107(3):216-21.
- Lobo A, Pérez-Echeverría MJ, Artal J. Validity of the scaled version of the General Health Questionnaire (GHQ-28) in a Spanish population. *Psychol Med*. 1986;16(1):135-40.
- McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002;123(4):1061-9.
- Castera L, Constant A, Henry C, Champbenoit P, Bernard PH, De Ledinghen V et al. Impact on adherence and sustained virological response of psychiatric side effects during peginterferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:1223-30.
- Martin-Santos R, Diez-Quevedo C, Castellví P, Navinés R, Miquel M, Masnou H et al. De novo depression and anxiety disorders and influence on adherence during peginterferon-alpha-2a and ribavirin treatment in patients with hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(3):257-65.
- Castellví P. Depresión y ansiedad inducida por interferón pegilado y ribavirina en la hepatitis crónica C: personalidad, factores de riesgo y adherencia. Tesis doctoral. Director: Martin-Santos, R. Universidad Autónoma de Barcelona, Departamento de Psicología Clínica y Salud. 2009.
- Schaefer M, Hinzpeter A, Mohmand A, Janssen G, Pich M, Schwaiger M et al. Hepatitis C treatment in "difficult-to-treat" psychiatric patients with pegylated interferon-alpha and ribavirin: response and psychiatric side effects. *Hepatology*. 2007;46:991-8.
- Lang JP, Melin P, Ouzan D, Rotily M, Fontanges T, Marcellin P et al. Pegylated interferon-alpha2b plus ribavirin therapy in patients with hepatitis C and psychiatric disorders: results of a cohort study. *Antiviral Ther*. 2010;15(4):599-606.
- Arora SA, Thornton K, Murata G, Deming P, Kalishman S, Dion D et al. Outcomes of treatment for hepatitis C virus infection by primary care providers. *N Engl J Med*. 2011;364:2199-207.
- Guadagnino V, Trotta MP, Montesano F, Babudieri S, Caroleo B, Armignacco O et al. Effectiveness of a multi-disciplinary standardized management model in the treatment of chronic hepatitis C in drug addicts engaged in detoxification programmes. *Addiction*. 2007;102(3):423-31.
- Dolder NM, Wilhardt MS, Morreale AP. Justifying a multidisciplinary high-intensity hepatitis C clinic by using decision analysis. *Am J Health Syst Pharm*. 2002;59(9):867-71.
- Marcellin P, Chousterman M, Fontanges T, Ouzan D, Rotily M, Varrastet M et al. Adherence to treatment and quality of life during hepatitis C therapy: a prospective, real-life, observational study. *Liver Int*. 2011;31(4):516-24.
- Schaefer M, Sarkar R, Knop V, Effenberger S, Friebe A, Heinze L et al. Escitalopram for the prevention of peginterferon-2a-associated depression in hepatitis C virus-infected patients without previous psychiatric disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157(2):94-103.
- Diez-Quevedo C, Masnou H, Planas R, Castellví P, Giménez D, Morillas RM et al. Prophylactic treatment with escitalopram of pegylated interferon alfa-2a-induced depression in hepatitis C: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2011;72:522-8.
- Morasco BJ, Loftis JM, Indest DW, Ruimy S, Davison JW, Felker B et al. Prophylactic antidepressant treatment in patients with hepatitis C on antiviral therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosomatics*. 2010;51:401-8.
- Sulkowski MS, Shiffman ML, Afdhal NH, Rajender Reddy K, Mccone J, M Lee W et al. Hepatitis C virus treatment-related anemia is associated with higher sustained virologic response rate. *Gastroenterology*. 2010;139:1602-11.
- Smith JP, Dong MH, Kaunitz JD. Evaluation of a pharmacist-managed hepatitis C care clinic. *Am J Health-Syst Pharm*. 2007;64(6):632-36.
- Smith JP. Treatment options for patients with hepatitis C: role of pharmacists in optimizing treatment response and managing adverse events. *Pharmacotherapy*. 2008;28(9):1151-61.



ORIGINALES

Estabilidad de los medicamentos termolábiles ante una interrupción accidental de la cadena de frío

I. Ricote-Lobera¹, B. Ortiz-Martín², S. Fraile-Gil¹, B. Santos-Mena¹, F. J. Hidalgo-Correas³ y B. García-Díaz⁴

¹Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. ²Residente de Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. ³Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. ⁴Jefe de Servicio. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés. Madrid. España.

Resumen

Objetivo: Elaborar una guía actualizada sobre la estabilidad de los medicamentos termolábiles incluidos en la Guía Farmacoterapéutica que, según ficha técnica, deben conservarse bajo refrigeración o congelación, expuestos accidentalmente a temperaturas de conservación fuera del rango recomendado por el fabricante.

Métodos: Se revisó la información sobre las temperaturas de conservación recomendadas en ficha técnica y los datos de estabilidad disponibles a distintas temperaturas de los medicamentos termolábiles incluidos en la Guía Farmacoterapéutica de un hospital de 400 camas que, según el fabricante, deben conservarse bajo refrigeración o congelación. Se excluyeron los medicamentos incluidos en ensayos clínicos. Los datos de estabilidad se obtuvieron a partir de la ficha técnica, la información contenida en las dos últimas guías de conservación de medicamentos termolábiles publicadas en España y a través de las consultas realizadas a los laboratorios (vía telefónica o por e-mail).

Resultados: Se confeccionó una tabla con las temperaturas de conservación recomendadas en ficha técnica y los datos de estabilidad disponibles actualmente a distintas temperaturas de 209 presentaciones de distintas especialidades farmacéuticas. Se solicitaron datos de estabilidad actualizados de 172 de ellas a los laboratorios.

Conclusiones: La guía elaborada constituye una herramienta que facilita la toma de decisiones del farmacéutico ante una rotura accidental de la cadena de frío, cuando sea necesario conocer si el fármaco puede ser utilizado y no sea posible contactar con el laboratorio fabricante.

PALABRAS CLAVE

Medicamentos termolábiles; Cadena de frío; Estabilidad de fármacos; Temperatura de conservación; Almacenamiento refrigerado; Protocolo; Farmacéutico

Thermolabile drugs stability faced with an accidental interruption in the cold chain

Abstract

Objective: To develop an updated guide about the stability of thermolabile drugs included in the Pharmacotherapeutic Guide that, according to product information sheet, should be stored under refrigeration or freezing, when are accidentally exposed to temperatures outside the range recommended by the manufacturer.

Methods: It was reviewed the information about storage temperatures recommended in the product information sheet and the available stability data at different temperatures of thermolabile drugs included in the Pharmacotherapeutic Guide of a 400-bed hospital that, according to the manufacturer, should be stored under refrigeration or freezing. Drugs of clinical trials were excluded. Stability data were obtained from the product information sheet, the last two guides published in Spain about thermolabile drugs and through consultations to laboratories (via phone or e-mail).

Results: It was created a table with the storage temperatures recommended in the product information sheet and currently available stability data at different temperatures of 209 presentations of several drugs. Stability data were requested to laboratories in 172 cases.

Conclusions: The stability guide is a tool that facilitates decisions of pharmacists when they are faced with an accidental interruption of the cold chain, when it is necessary to know whether the drug can be used and it is not possible to contact the laboratory.

KEYWORDS

Thermolabile drugs; Cold chain; Drug stability; Storage temperature; Refrigerated storage; Protocol; Pharmacist

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: isabel_rlobera@hotmail.com (Isabel Ricote-Lobera).

Introducción

Los medicamentos termolábiles constituyen actualmente una parte fundamental de la Guía Farmacoterapéutica (GFT) de los hospitales. Las condiciones de almacenamiento y conservación establecidas por el fabricante y descritas en la ficha técnica garantizan tanto la estabilidad como el mantenimiento de la eficacia y la seguridad de estos fármacos hasta la fecha de caducidad¹⁻³. Se denomina "cadena de frío" al conjunto de los procesos de tipo logístico que permiten mantener la temperatura de conservación de los medicamentos termolábiles dentro del rango estipulado en ficha técnica durante toda la vida útil del fármaco, desde su fabricación hasta su administración^{2,4-7}.

Las interrupciones accidentales en la cadena de frío comprometen la estabilidad del fármaco, su eficacia y su seguridad en un grado variable en función de sus características, de la temperatura máxima o mínima registrada y del tiempo que haya estado expuesto a esa temperatura, pudiendo comprometer los efectos farmacológicos y ocasionar importantes pérdidas económicas para el sistema sanitario, dado el elevado coste de algunos de estos medicamentos^{1,5,8-11}.

La "Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios" establece que los Servicios de Farmacia Hospitalaria deben asumir la responsabilidad de custodiar y conservar los fármacos recepcionados¹². Por tanto, es competencia del farmacéutico garantizar en todo momento el mantenimiento de la cadena de frío de los medicamentos termolábiles.

Con este fin el farmacéutico suele elaborar protocolos de actuación que contemplan los procesos de recepción, almacenamiento y distribución de estos fármacos¹³, así como la gestión de las posibles incidencias en la cadena de frío. Estos protocolos suelen contener además una relación de los datos de estabilidad disponibles a temperaturas diferentes de las recomendadas en ficha técnica^{1-3,5,9,10,14-16}.

El objetivo de este trabajo fue elaborar una guía actualizada sobre la estabilidad de los medicamentos termolábiles incluidos en la GFT del hospital que, según ficha técnica, deben conservarse bajo refrigeración o congelación, expuestos accidentalmente a temperaturas de conservación fuera del rango recomendado por el fabricante.

Métodos

Se revisó la información sobre las temperaturas de conservación recomendadas en ficha técnica y los datos de estabilidad disponibles actualmente a distintas temperaturas de todos los medicamentos termolábiles incluidos en la GFT de un hospital de 400 camas que, según ficha técnica, deben conservarse bajo refrigeración o congelación. Se excluyeron los medicamentos incluidos en ensayos clínicos.

Las temperaturas óptimas de conservación recomendadas por los fabricantes para la conservación de cada

medicamento se consultaron en la ficha técnica¹⁷. Los datos de estabilidad se obtuvieron a partir de la ficha técnica¹⁷, la información contenida en las dos últimas guías de conservación de medicamentos termolábiles publicadas en España (Galindo Rueda MM et al.⁸; Periañez Parraga L et al.⁹), por considerarse las más extensas y actualizadas, y a través de las consultas realizadas a los laboratorios fabricantes (vía telefónica o por e-mail)¹⁸. Se consultó al laboratorio en los siguientes casos:

1. Cuando no se encontró información sobre el fármaco en ninguna de las guías consultadas^{8,9}.
2. Cuando sólo una de las guías^{8,9} recogía datos de estabilidad para una determinada especialidad.
3. En todos aquellos casos en los que:
 - a) Se detectaron discrepancias entre dichas guías^{8,9}.
 - b) Se detectaron discrepancias en la información contenida en alguna de las guías^{8,9} y la facilitada en ficha técnica¹⁷.
 - c) Una o ambas guías^{8,9} recomendaban contactar con el laboratorio sin facilitar ningún otro dato de estabilidad.

Resultados

Se confeccionó una tabla con las 209 presentaciones farmacéuticas incluidas en el estudio (Tabla 1). Esta tabla recoge, para cada presentación, la temperatura de conservación recomendada en ficha técnica y otros datos de estabilidad disponibles actualmente, tanto en ficha técnica como en otras fuentes^{8,9,18}, a temperaturas de conservación diferentes a las recomendadas por el fabricante.

Según las recomendaciones de ficha técnica: 3 de las presentaciones incluidas en la tabla deben conservarse bajo congelación (temperatura $\leq -18^\circ\text{C}$), 4 deben almacenarse a $T^a < +5^\circ\text{C}$ y 202 deben mantenerse a temperaturas comprendidas entre $+2^\circ\text{C}$ y $+8^\circ\text{C}$.

La información contenida en las guías consultadas^{8,9} coincidía en un 17,7% ($n = 37$) de las presentaciones farmacéuticas. En el 82,3% ($n = 172$) de casos restantes se solicitaron datos de estabilidad a los laboratorios fabricantes. Los motivos que condujeron a la realización de estas consultas fueron los siguientes: no disponer de datos de estabilidad del fármaco en ninguna de las guías seleccionadas (13,4%)^{8,9}, disponer de datos de estabilidad sólo en una de las guías (39,0%)^{8,9}, encontrar discrepancias entre ambas guías o entre la información contenida en las guías y la facilitada en ficha técnica (34,9%)^{8,9,17} y detectar que una o ambas guías recomendaban contactar con el laboratorio sin facilitar ningún otro dato de estabilidad (12,8%)^{8,9}.

No recibimos respuesta por parte del laboratorio en un 3,5% ($n = 6$) de las consultas realizadas.

En un 40,7% ($n = 70$) de los casos los laboratorios recomendaron contactar con el fabricante ante cualquier

Tabla 1. Datos de estabilidad de los medicamentos termolábiles inducidos en la Guía Farmacoterapéutica del hospital

Nombre comercial		Principio activo	Laboratorio	Ficha técnica ¹⁷	Datos de estabilidad	Fuentes adicionales ^{8,9,18}
Aleudrina ampolla 0,2 mg/ml (1 ml)	Isoprenalina sulfato	Laboratorio Reig Jofre, S.A.	Conservar en nevera (entre +2°C y +8°C).	Estable 6 meses a T ^a = +25°C. A dicha T ^a , la caducidad del producto se reduce en 3 meses ^{8,9} .		
Alprostadil Pfizer ampolla 500 µg/ml (1 ml)	Alprostadil (Prostaglandina E1)	Pfizer, S.L.	Conservar en nevera (entre +2°C y +8°C).	Estable 4 meses a T ^a ambiente (máximo de +22°C a +25°C) ⁹ . El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ^{8,18} .		
Anectine ampolla 50 mg/ml (2 ml)	Cloruro de Suxametonio (dihidrato)	Glaxosmithkline, S.A.	Conservar en nevera (entre +2°C y +8°C). No obstante, el producto puede mantenerse a T ^a ambiente durante cortos periodos de tiempo, como por ejemplo durante su transporte. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Estable 2 semanas a T ^a = +25°C. Proteger de la luz ^{8,9} .		
Aptivus cápsulas blandas 250 mg	Tipranavir	Boehringer Ingelheim International GmbH	Conservar en nevera (entre +2°C y +8°C). Una vez abierto el frasco utilizar su contenido en 60 días (conservar a T ^a < +25°C).	Conservar entre +2°C y +8°C. Una vez abierto el frasco es estable 60 días a T ^a < +25°C. Estable 60 días entre +15°C y +30°C. Una vez abierto el frasco es estable 60 días a T ^a < +25°C ⁹ . El laboratorio remite a datos de ficha técnica ¹⁸ .		
Aranesp jeringa precargada 20 µg (0,5 ml) jeringa precargada 30 µg (0,3 ml) jeringa precargada 40 µg (0,4 ml) jeringa precargada 50 µg (0,5 ml) jeringa precargada 60 µg (0,3 ml) jeringa precargada 80 µg (0,4 ml) jeringa precargada 100 µg (0,5 ml) jeringa precargada 150 µg (0,3 ml) jeringa precargada 300 µg (0,6 ml) jeringa precargada 500 µg (1 ml)	Darbeopetina alfa	Amgen Europe B.V	Conservar en nevera (entre +2°C y +8°C). No congelar. Estable durante un único periodo de hasta siete días a T ^a ambiente (≤ +25°C). Una vez que el producto alcance la T ^a ambiente (≤ +25°C) utilizar antes de 7 días o desechar. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Estable durante un único periodo de hasta 7 días a T ^a < +30°C. Una vez alcanzada la T ^a ambiente utilizar antes de 7 días o desechar. Estable si se expone durante un único periodo máximo de 48 horas a T ^a de congelación hasta -20°C. Descongelar posteriormente en un refrigerador y utilizar lo antes posible ^{8,18} .		
Avastin vial 25 mg/ml (4 ml) vial 25 mg/ml (16 ml)	Bevacizumab	Roche Registration Limited	Conservar en nevera (entre +2°C y +8°C). No congelar. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Estable 5 días a T ^a = +15°C. Estable 9 horas a T ^a = +30°C ^{8,9} .		
Avonex pluma precargada 30 µg (0,5 ml)	Interferón beta-1a	Biogen Idec Limited	Conservar en nevera (entre +2°C y +8°C). No congelar. Estable a T ^a ambiente (entre +15°C y +30°C) durante un plazo máximo de una semana. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ¹⁸ .		
Bicnu vial 100 mg + disolvente	Carmustina	Bristol-Myers Squibb, S.A	Conservar en nevera (entre +2°C y +8°C).	Conservar entre +2°C y +8°C, protegido de la luz ² . El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ¹⁸ .		

Tabla 1. Datos de estabilidad de los medicamentos termolábiles inducidos en la Guía Farmacoterapéutica del hospital (cont.)

Nombre comercial	Principio activo	Laboratorio	Ficha técnica ¹⁷	Datos de estabilidad	Fuentes adicionales ^{8,9,18}
Bleomicina Mylan vial 15000 UI (PH EUR) = 15 U (USP) + disolvente	Bleomicina (sulfato)	Mylan Pharmaceuticals, S.L.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). Conservar en embalaje original para proteger de la luz.		Estable 28 días a Tª = +25° C ⁸ . Estable 24 horas a +25° C ¹⁸ .
Botox vial 100 U	Toxina botulínica tipo A de <i>Clostridium botulinum</i>	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C) o conservar en congelador (a Tª ≤ -5° C).		Conservar entre +2° C y +8° C o en congelador a Tª < -5° C. Estable 14 días a Tª = +25° C. Estable 7 días a Tª = +30° C ^{8,9} .
Busilvex vial 6 mg/ml (10 ml)	Busulfano	Pierre Fabre Medicament	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C).		Estable 24 horas a Tª < +25° C ⁸ . En caso de superar la Tª de conservación anotar lote, caducidad, temperatura y tiempo de exposición y contactar con el laboratorio ⁹ . Estable un máximo 5 días entre +8° C y +27° C. Entre -25° C y +2° C es estable 3 ciclos de congelación/descongelación, teniendo en cuenta que la descongelación debe hacerse a una Tª comprendida entre +2° C y +8° C ¹⁸ .
Caelyx vial 2 mg/ml (10 ml)	Doxorrubicina clorhidrato liposomal pegilada	Janssen-Cilag International N.V	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar.		Estable 70 horas a Tª entre +10° C y +20° C ⁸ . El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ^{9,18} .
Calcitonina Almirall ampolla 100 UI (1 ml)	Calcitonina sintética de salmón	Almirall, S.A.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar.		Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). Después del primer uso: puede conservarse a Tª < +22° C hasta un máximo de cuatro semanas. En el caso de que no se pudiera mantener una Tª ambiente < +22° C es mejor conservar el fármaco en la nevera. No congelar ^{8,18} .
Campath vial 30 mg/ml (1 ml)	Alentuzumab	Genzyme S.L.U.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Si se congela accidentalmente, descongelar a Tª entre +2° C y +8° C antes de administrar. Conservar en embalaje original para proteger de la luz del sol.		Datos no proporcionados por el laboratorio ¹⁸ .
Cancidas vial 50 mg vial 70 mg	Caspofungina (acetato)	Merck Sharp And Dohme Ltd.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C).		Estable 48 horas a Tª ambiente ^{8,9} .
Cimzia jeringa precargada 200 mg (1 ml)	Certolizumab pegol	UCB Pharma S.A.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.		Estable 24 horas a Tª ≤ +25° C ⁸ . El laboratorio remite a datos de ficha técnica ¹⁸ .
Clopirox gotas orales en solución 20 mg/ml (20 ml)	Zuclopentixol	Lundbeck España, S.A.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Una vez abierto el envase, las gotas se pueden utilizar durante 6 semanas si se conservan por debajo de +25° C. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.		Estable a una Tª máxima de +25° C durante 12 meses protegido de la luz ¹⁸ .

Tabla 1. Datos de estabilidad de los medicamentos termolábiles inducidos en la Guía Farmacoterapéutica del hospital (cont.)

Nombre comercial	Principio activo	Laboratorio	Ficha técnica ¹⁷	Datos de estabilidad	Fuentes adicionales ^{8,9,18}
Colircusi Cloramfenicol colirio (10 ml)	Cloramfenicol	Alcon Cusi, S.A.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C) protegido de la luz. Una vez abierto puede conservarse 15 días a T° ambiente.	Ante incidencias en el almacenamiento, estable 3 o 4 semanas a T° ambiente. Una vez abierto el envase es estable hasta 1 mes a temperatura ambiente, protegido de la luz. ⁸ Estable 15 días a T° = +25° C. Una vez abierto en envase es estable hasta 1 mes a T° ambiente (máximo de +22 a +25°C) ⁹ . Estable 15 días a T° ambiente ¹⁸ .	
Colircusi Fenilefrina colirio (10 ml)	Fenilefrina	Alcon Cusi, S.A.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). Una vez abierto puede conservarse 15 días a T° ambiente. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Una vez abierto el envase es estable hasta 1 mes a temperatura ambiente ⁸ . Estancias cortas de hasta 15 días fuera de nevera no afectan a sus características de calidad ¹⁶ .	
Colircusi Fluotest colirio (3 ml)	Fluoresceína de sodio, Oxibuprocaina (clorhidrato)	Alcon Cusi, S.A.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). Una vez abierto puede conservarse 1 mes a T° ambiente.	Estable 15 días a T° ambiente ^{8,9} . Una vez abierto el envase es estable hasta 1 mes a temperatura ambiente, protegido de la luz. ⁸ Estancias cortas de hasta 15 días fuera de nevera no afectan a sus características de calidad ¹⁸ .	
Copaxone jeringa precargada 20 mg/ml (1 ml)	Acetato de glatiramer	Teva Pharmaceuticals Ltd.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Estable durante un único período de un máximo de un mes a T° ambiente (+15° C a +25° C). Si después de este período las jeringas precargadas no han sido utilizadas y están todavía dentro de su envase original, deberán volver a conservarse en nevera (entre +2° C y +8° C). Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Estable durante un único período de 1 semana a T° = +25° C. Se puede volver a refrigerar. Proteger de la luz ^{8,9} .	
Cubicin vial 350 mg vial 500 mg	Daptomicina	Novartis Europharm Ltd.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C).	Estable 60 horas a +25° C. Estable hasta un máximo de 96 horas a una T° < +25° C ^{8,18} .	
Curosurf vial 120 mg (1,5 ml) vial 240 mg (3 ml)	Surfactante pulmonar porcino	Chiesi España, S.A.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). Los viales sin abrir y sin usar que han estado a T° ambiente hasta 24 horas se pueden volver a conservar en nevera para uso posterior. No pasar de T° ambiente a nevera más de una vez. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Estable 24 horas a T° ambiente. Se puede congelar. Una vez descongelado el producto no volver a congelar ⁸ . Estable 24 horas a T° < +25° C ⁹ . Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). Proteger de la luz. Los viales sin abrir y sin usar que han estado a T° ambiente hasta 24 horas se pueden volver a conservar en nevera para uso posterior. No pasar de T° ambiente a nevera más de una vez. Se han realizado estudios de estabilidad en los que condiciones de T° < +37° C durante ciclos de 2 horas no han afectado al producto ¹⁸ .	

Tabla 1. Datos de estabilidad de los medicamentos termolábiles inducidos en la Guía Farmacoterapéutica del hospital (cont.)

Nombre comercial	Principio activo	Laboratorio	Datos de estabilidad	
			Ficha técnica ¹⁷	Fuentes adicionales ^{8,9,18}
Depocyte vial 50 mg (5 ml)	Citarabina	Pacira Limited	<p>Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Una vez abierto el envase por primera vez, desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse de inmediato. Si no se usa de inmediato, los plazos y condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser de más de 4 horas a entre +18° C y +22° C.</p>	<p>Estable 72 horas a Tª = +25° C⁹. El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad^{8,18}.</p>
Diftavax jeringa precargada (0,5 ml)	Toxoides diftérico, Toxoides tetánico	Sanofi Pasteur MSD, S.A.	<p>Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar.</p>	<p>Conservar entre +2° C y +8° C. No congelar⁸. Estable 14 días a Tª = +25° C⁹. El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad^{8,18}.</p>
Doxorubicina Tedec vial 2 mg/ml (25 ml)	Doxorubicina (Hidrocloruro)	Tedec Meiji Farma, S.A.	<p>Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). Conservar en embalaje original para proteger de la luz.</p>	<p>Estable 2 meses a Tª = +25° C. Proteger de la luz¹⁸.</p>
Duodopa cartucho 20/5 mg/ml (100 ml)	Levodopa/Carbidopa	Abbvie Farmacéutica, S.L.U.	<p>Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). La estabilidad químico-física durante el uso del producto ha sido demostrada durante 16 horas a +40° C. Una vez abierto usar inmediatamente y desechar la porción no usada. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.</p>	<p>Estable 24 horas a Tª ambiente⁸. Estable 16 horas a Tª = +40° C¹⁸.</p>
Duratobal ampolla 100 µg/ml (1 ml)	Carbetocina	Ferring, S.A.U.	<p>Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.</p>	<p>Estable un mes a Tª = +25° C⁸. Estable 7 días hasta una Tª = +24,5° C¹⁸.</p>
Ecalta vial 100 mg	Anidulafungina	Pfizer Limited	<p>Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). Se permiten desviaciones de hasta +25° C durante un máximo de 96 horas, tras las cuales el polvo puede volver a conservarse en nevera.</p>	<p>Estable 48 horas a Tª = +25° C. En caso de incidencia, contactar con laboratorio⁸. Se permiten desviaciones de hasta +25° C durante un máximo de 96 horas¹⁸.</p>
Enbrel Pediátrico vial 10 mg + disolvente	Etanercept	Pfizer Limited	<p>Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Estable a una Tª máxima de +25° C durante un único período de hasta 4 semanas; tras el cual, el medicamento no puede ser refrigerado de nuevo. Desechar el medicamento si no ha sido usado en las 4 semanas siguientes a su retirada de la nevera.</p>	<p>Estable 24 meses a Tª = +25° C (± 2° C); estable 9 meses a Tª = +40° C (± 2° C)¹⁸.</p>

Tabla 1. Datos de estabilidad de los medicamentos termolábiles inducidos en la Guía Farmacoterapéutica del hospital (cont.)

Nombre comercial	Principio activo	Laboratorio	Ficha técnica ¹⁷	Datos de estabilidad	Fuentes adicionales ^{8,9,18}
Enbrel vial 25 mg + disolvente	Etanercept	Pfizer Limited	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Estable a una T ^a máxima de +25° C durante un único periodo de hasta 4 semanas; tras el cual, el medicamento no puede ser refrigerado de nuevo. Desechar el medicamento si no ha sido usado en las 4 semanas siguientes a su retirada de la nevera.	Estable durante menos de 24 horas a T ^a ≤ +25° C ⁸ . Estable 24 h a T ^a ≤ +25° C; Si el producto se expone a T ^a > +25° C contactar con el laboratorio ⁹ . Estable 1 mes a T ^a = +25° C (± 2° C); estable 5 semanas a T ^a = +30° C; estable 1 mes a T ^a = +40° C ¹⁸ .	Estable 24 h a ≤ +25° C; > +25° C contactar laboratorio ⁹ . Estable durante menos de 24 horas a T ^a ≤ +25° C ⁸ . Estable 6 meses a T ^a = +25° C (± 2° C); estable 5 semanas a T ^a = +30° C; estable 1 mes a T ^a = +40° C ¹⁸ .
Enbrel jeringa precargada 25 mg (1 ml)	Etanercept	Pfizer Limited	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Estable a una T ^a máxima de +25° C durante un único periodo de hasta 4 semanas; tras el cual, el medicamento no puede ser refrigerado de nuevo. Desechar el medicamento si no ha sido usado en las 4 semanas siguientes a su retirada de la nevera. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Estable durante menos de 24 horas a T ^a ≤ +25° C ⁸ . Estable 24 h a T ^a ≤ +25° C; Si el producto se expone a T ^a > +25° C contactar con el laboratorio ⁹ . Estable 1 mes a T ^a = +25° C (± 2° C); estable 5 semanas a T ^a = +30° C (± 2° C); estable 10 días a T ^a = +40° C (± 2° C) ¹⁸ .	Estable durante menos de 24 horas a T ^a ≤ +25° C ⁸ . Estable 24 h a T ^a ≤ +25° C; Si el producto se expone a T ^a > +25° C contactar con el laboratorio ⁹ . Estable 1 mes a T ^a = +25° C (± 2° C); estable 5 semanas a T ^a = +30° C (± 2° C); estable 10 días a T ^a = +40° C (± 2° C) ¹⁸ .
Enbrel jeringa precargada 50 mg (1 ml)	Etanercept	Pfizer Limited	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Estable a una T ^a máxima de +25° C durante un único periodo de hasta 4 semanas; tras el cual, el medicamento no puede ser refrigerado de nuevo. Desechar el medicamento si no ha sido usado en las 4 semanas siguientes a su retirada de la nevera. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Estable durante menos de 24 horas a T ^a ≤ +25° C ⁸ . Estable 24 h a T ^a ≤ +25° C; Si el producto se expone a T ^a > +25° C contactar con el laboratorio ⁹ . Estable 1 mes a T ^a = +25° C (± 2° C); estable 5 semanas a T ^a = +30° C (± 2° C); estable 14 días a T ^a = +40° C (± 2° C) ¹⁸ .	Estable durante menos de 24 horas a T ^a ≤ +25° C ⁸ . Estable 24 h a T ^a ≤ +25° C; Si el producto se expone a T ^a > +25° C contactar con el laboratorio ⁹ . Estable 1 mes a T ^a = +25° C (± 2° C); estable 5 semanas a T ^a = +30° C (± 2° C); estable 14 días a T ^a = +40° C (± 2° C) ¹⁸ .
Engerix B Junior jeringa precargada 10 µg (0,5 ml)	Antígeno de superficie de la hepatitis B (ADNr)	Glaxosmithkline, S.A.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Desechar en caso de congelación.	Estable 2 semanas a T ^a = +21° C. Estable 1 semana a T ^a = +37° C. No congelar. Proteger de la luz ⁸ . Máximo tiempo de exposición a T ^a controlada entre +8° C y +25° C de 72 horas ¹⁸ .	Estable 2 semanas a T ^a = +21° C. Estable 1 semana a T ^a = +37° C. No congelar. Proteger de la luz ⁸ . Máximo tiempo de exposición a T ^a controlada entre +8° C y +25° C de 72 horas ¹⁸ .
Engerix B jeringa precargada 20 µg (1 ml)	Antígeno de superficie de la hepatitis B (ADNr)	Glaxosmithkline, S.A.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Desechar en caso de congelación.	Estable 2 semanas a T ^a = +21° C. Estable 1 semana a T ^a = +37° C. No congelar. Proteger de la luz ⁸ . Máximo tiempo de exposición a T ^a controlada entre +8° C y +25° C de 72 horas ¹⁸ .	Estable 2 semanas a T ^a = +21° C. Estable 1 semana a T ^a = +37° C. No congelar. Proteger de la luz ⁸ . Máximo tiempo de exposición a T ^a controlada entre +8° C y +25° C de 72 horas ¹⁸ .
Enison vial 5 mg	Vindesina (sulfato)	Laboratorio Stada, S.L.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C).	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). Estable 21 días a T ^a ≤ +15° C y 14 días a T ^a ≤ +25° C ¹⁸ .	Conservar entre +2° C y +8° C ⁸ . Estable 21 días a T ^a ≤ +15° C y 14 días a T ^a ≤ +25° C ¹⁸ .

Tabla 1. Datos de estabilidad de los medicamentos termolábiles inducidos en la Guía Farmacoterapéutica del hospital (cont.)

Nombre comercial	Principio activo	Laboratorio	Ficha técnica ¹⁷	Datos de estabilidad	Fuentes adicionales ^{8,9,18}
Epirubicina Teva vial 2 mg/ml (25 ml)	Epirubicina (hidrocloruro)	Teva Genericos Española, S.L.	<p>Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). Este intervalo de T° debe de mantenerse de forma rigurosa hasta la administración al paciente. No congelar ni agitar. Conservar en embalaje original para proteger de la luz. La conservación de la solución para inyección en condiciones de frío puede dar lugar a la formación de un producto gelatinoso. Este producto gelatinoso pasará de ligeramente viscoso a una solución móvil después de 2 horas, y como máximo 4 horas a T° ambiente (+15° C y +25° C).</p>	<p>El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad¹⁸.</p>	
Eporex jeringa precargada 1000 UI (0,5 ml) jeringa precargada 2000 UI (0,5 ml) jeringa precargada 3000 UI (0,3 ml) jeringa precargada 4000 UI (0,4 ml) jeringa precargada 5000 UI (0,5 ml) jeringa precargada 6000 UI (0,6 ml) jeringa precargada 8000 UI (0,8 ml) jeringa precargada 10000 UI (1 ml) jeringa precargada 30000 UI (0,75 ml) jeringa precargada 40000 UI (1 ml)	Epoetina alfa	Janssen-Cilag, S.A.	<p>Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). Este intervalo de T° debe de mantenerse de forma rigurosa hasta la administración al paciente. No congelar ni agitar. Estable a T° ≤ +25° C, durante un único periodo de hasta 3 días. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.</p>	<p>Estable 3 días a T° no > +25° C. No congelar. Proteger de la luz⁸.</p> <p>El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad¹⁸.</p>	
Erbitux vial 5 mg/ml (20 ml)	Cetuximab	Merck KGAA	<p>Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). Una vez abierto el envase por primera vez, desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse de inmediato. Si no se usa de inmediato, los plazos y condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario y normalmente no debieran ser de más de 24 horas a una T° entre +2° C y +8° C.</p>	Estable 20 horas a T° = +25° C ^{8,9} .	
Etalpa ampolla 1 µg (0,5 ml) ampolla 2 µg (1 ml)	Alfacalcidol	Leo Pharma A/S	<p>Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). Conservar en embalaje original para proteger de la luz.</p>	Estable 1 año a T° = +25° C ^{8,9} .	
Factor IX Grifols vial 50 UI/ml (10 ml) + disolvente	Factor IX de coagulación humano	Instituto Grifols, S.A.	<p>Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). Estable a T° ambiente (≤ +25° C) durante un único periodo de un máximo de 3 meses, tras el cual, el medicamento no puede ser refrigerado de nuevo.</p>	Estable 3 meses a T° = +40° C (± 2° C) ^{8,18} .	
Fendrix jeringa precargada (0,5 ml)	Vacuna antinepatitis B (ADNr)	Glaxosmithkline Biologicals, S.A.	<p>Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar (la congelación destruye la vacuna). Conservar en embalaje original para proteger de la luz.</p>	<p>En caso de incidencia contactar con el laboratorio⁸. Máximo tiempo de exposición a T° controlada entre +8° C y +25° C de 72 horas. No congelar¹⁸.</p>	

Tabla 1. Datos de estabilidad de los medicamentos termolábiles inducidos en la Guía Farmacoterapéutica del hospital (cont.)

Nombre comercial	Principio activo	Laboratorio	Ficha técnica ¹⁷	Datos de estabilidad	Fuentes adicionales ^{8,9,18}
Fludarabina Teva vial 25 mg/ml (2 ml)	Fludarabina (fosfato)	Teva Genericos Española, S.L.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar.		El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ¹⁸ .
Folinato Calcico Teva vial 10 mg/ml (5 ml) vial 10 mg/ml (30 ml)	Folinato cálcico	Teva Genericos Española, S.L.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). Conservar en embalaje original para proteger de la luz. Toda solución concentrada no utilizada debe desecharse.		El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ¹⁸ .
Gamma Anti-Tetanos Grifols jeringa precargada 250 U.I. (2 ml) jeringa precargada 500 U.I. (2 ml)	Inmunoglobulina humana antitetánica	Instituto Grifols, S.A.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). La solución es clara y de color amarillo pálido a pardo claro. Durante su conservación puede aparecer una ligera opalescencia o una pequeña cantidad de partículas.		Estable 12 meses a T° = +25° C, 3 meses a T° = +35° C, aunque por ser una inmunización se aconseja desechar. ⁹ Estable 18 meses a T° = +25° C (± 2° C) y 3 meses a T° = +35° C (± 2° C) ^{8,18} .
Genotonom Miniquick vial 0,4 mg + disolvente vial 0,6 mg + disolvente vial 0,8 mg + disolvente vial 1 mg + disolvente vial 1,2 mg + disolvente vial 1,4 mg + disolvente	Somatropina	Pfizer, S.L.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. El producto, antes de ser abierto, puede conservarse sin refrigerar durante un periodo máximo de 6 meses a T° ≤ +25° C, sin exceder nunca la fecha de caducidad que inicialmente se indica en el embalaje exterior. Si no se ha utilizado el medicamento en esos 6 meses, debe desecharse. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.		Estable 6 meses a T° ≤ +25° C ^{8,9} . No volver a refrigerar ⁹ .
Glucagen Hypokit vial 1 mg + disolvente	Glucagón, ADNr	Novo Nordisk A/S	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Estable a T° ambiente (+25° C) durante 18 meses (dentro del período de validez). Conservar en embalaje original para proteger de la luz. Si el producto reconstituido mostrara cualquier signo de formación fibrilar (aspecto viscoso) o partículas insolubles, debe desecharse.		Estable 18 meses a T° ≤ +25° C. No congelar. Proteger de la luz ⁹ . El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ¹⁸ .
Havrix jeringa precargada 720 U ELISA (0,5 ml) jeringa precargada 1440 U ELISA (1 ml)	Virus de la hepatitis A inactivados	Glaxosmithkline, S.A.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Desechar la vacuna si ha sido congelada. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.		Estable 2 semanas a T° = +21° C; 1 semana a T° = +37° C. No congelar ⁸ . Estable 2 semanas a T° = +21° C; 1 semana a T° = +37° C, aunque por ser una inmunización se aconseja desechar. ⁹ Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Máximo tiempo de exposición a T° controlada entre +8° C y +25° C de 72 horas ⁹ .
HBVaxPro jeringa precargada 5 µg (0,5 ml) jeringa precargada 10 µg (1 ml) vial 40 µg (1 ml)	Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, recombinante (HBsAg)	Sanofi Pasteur MSD SNC	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar.		El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ¹⁸ .

Tabla 1. Datos de estabilidad de los medicamentos termolábiles inducidos en la Guía Farmacoterapéutica del hospital (cont.)

Nombre comercial	Principio activo	Laboratorio	Datos de estabilidad	
			Ficha técnica ¹⁷	Fuentes adicionales ^{8,9,18}
Hemabate ampolla 250 µg/ml (1 ml)	Carboprost trometamina	Pfizer, S.L.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C).	El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ^{9,18} .
Herceptin vial 150 mg	Trastuzumab	Roche Registration Limited	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C).	Estable durante 8 días y 9 horas a T ^a = +30° C ⁸ . Estable 30 días a T ^a = +40° C; 3 días a T ^a = +50° C ⁹ . Estable a una T ^a mínima de -20° C un máximo 672 horas. Estable a una T ^a máxima de +30° C durante 201 horas. Máximo 1 ciclo de congelación ¹⁸ .
Hiberix vial + disolvente	Polisacárido (PRP) capsular purificado de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b conjugado con toxoide tetánico	Glaxosmithkline, S.A.	Conservar el componente liofilizado en nevera (entre +2° C y +8° C). El componente liofilizado no se ve afectado por la congelación. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Estable 2 semanas a T ^a = +21° C; 1 semana a T ^a = +37° C. No congelar ⁸ . Estable 2 semanas a T ^a = +21° C; 1 semana a T ^a = +37° C, aunque por ser una inmunización se aconseja desechar ⁹ . Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). Estable tras congelación. Máximo tiempo de exposición a T ^a controlada entre +8° C y +25° C de 72 horas ¹⁸ .
Humalog vial 100 U/ml (10 ml)	Insulina lispro	Eli Lilly Nederland BV	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. No exponer a T ^a elevada ni a la luz solar directa. Después del primer uso: conservar el vial en nevera (entre +2° C y +8° C) o por debajo de +30° C.	Estable 14 días a T ^a = +10° C; 7 días a T ^a = +15° C; 4 días a T ^a = +20° C; 48 horas a T ^a = +25° C; 24 horas a T ^a = +30° C; 12 horas a T ^a = +35° C; 6 horas a T ^a = +40° C. Una vez en uso, estable hasta 28 días a T ^a = +30° C. No usar si el fármaco ha sido expuesto a T ^a < 0° C y > +40° C ⁸ . Estable 7 días a T ^a = +20° C; 48 horas a T ^a = +25° C; 24 horas a T ^a = +30° C; 12 horas a T ^a = +35° C; 6 horas a T ^a = +40° C. Una vez en uso, estable hasta 28 días a T ^a = +30° C ⁹ .
Humatrope cartucho 6 mg + 1 jeringa precargada de disolvente (3,17 ml) cartucho 12 mg + 1 jeringa precargada de disolvente (3,15 ml)	Somatropina	Lilly, S.A.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar.	El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ¹⁸ . Estable 28 días a T ^a = +10° C; 20 días a T ^a = +15° C; 11 días a T ^a = +20° C; 6 días a T ^a = +25° C; 4 días a T ^a = +30° C; 2 días a T ^a = +35° C. No usar si el fármaco ha sido expuesto a T ^a < 0° C y > +40° C ⁸ . Estable 6 días entre +8° C y +25° C; 72 horas entre +25° C y +30° C; 24 horas entre +30° C y +40° C ⁹ . El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ¹⁸ .

Tabla 1. Datos de estabilidad de los medicamentos termolábiles inducidos en la Guía Farmacoterapéutica del hospital (cont.)

Nombre comercial		Principio activo	Laboratorio	Ficha técnica ¹⁷	Datos de estabilidad	Fuentes adicionales ^{8,9,18}
Humira pluma precargada 40 mg (0,8 ml)	Adalimumab	Abbvie Ltd.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Conservar en embalaje original para proteger de la luz. Estable a Tª ambiente ≤ +25°C, protegida de la luz solar, durante un periodo de hasta 14 días. Desechar si no se usa dentro de este periodo de 14 días.	Estable 24 horas a Tª = +30° C. Estable a Tª = -1° C hasta fecha de caducidad ⁸ . Estable 10 horas a Tª entre -10° C y -1° C. Estable entre 0° C y +1° C hasta fecha de caducidad. Estable entre +9° C y +10° C durante 5 días. Estable entre +11° C y +25° C durante 24 horas ¹⁸ .	Estable 24 horas a Tª = +30° C. Estable a Tª = -1° C hasta fecha de caducidad ⁸ . Estable 10 horas a Tª entre -10° C y -1° C. Estable entre 0° C y +1° C hasta fecha de caducidad. Estable entre +9° C y +10° C durante 5 días. Estable entre +11° C y +25° C durante 24 horas ¹⁸ .	
Humulina NPH vial 100 UI/ml (10 ml)	Insulina isófana humana	Lilly, S.A.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. No exponer a Tª elevada ni a la luz solar directa. Después del primer uso: conservar por debajo de +30° C.	Estable 14 días a Tª = +10° C; 7 días a Tª = +15° C; 4 días a Tª = +20° C; 48 horas a Tª = +25° C; 24 horas a Tª = +30° C; 12 horas a Tª = +35° C; 6 horas a Tª = +40° C. Una vez en uso, estable hasta 28 días a Tª = +30° C. No usar si exposición a Tª < 0° C y > +40° C ⁸ .	Estable 14 días a Tª = +10° C; 7 días a Tª = +15° C; 4 días a Tª = +20° C; 48 horas a Tª = +25° C; 24 horas a Tª = +30° C; 12 horas a Tª = +35° C; 6 horas a Tª = +40° C. Una vez en uso, estable hasta 28 días a Tª = +30° C. No usar si exposición a Tª < 0° C y > +40° C ⁸ .	El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ¹⁸ .
Humulina Regular vial 100 UI/ml (10 ml)	Insulina soluble humana	Lilly, S.A.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. No exponer a Tª elevada ni a la luz solar directa. Después del primer uso: conservar por debajo de +30° C.	Ante incidencias en el almacenamiento: Estable 14 días a Tª = +10° C. Estable 7 días a Tª = +15° C. Estable 4 días a Tª = +20° C. Estable 48 horas a Tª = +25° C. Estable 24 horas a Tª = +30° C. Estable 12 horas a Tª = +35° C. Estable 6 horas a Tª = +40° C. Una vez en uso, estable hasta 28 días a Tª = +30° C. No usar si el fármaco ha sido expuesto a Tª < 0° C y > +40° C ⁸ .	Ante incidencias en el almacenamiento: Estable 14 días a Tª = +10° C. Estable 7 días a Tª = +15° C. Estable 4 días a Tª = +20° C. Estable 48 horas a Tª = +25° C. Estable 24 horas a Tª = +30° C. Estable 12 horas a Tª = +35° C. Estable 6 horas a Tª = +40° C. Una vez en uso, estable hasta 28 días a Tª = +30° C. No usar si el fármaco ha sido expuesto a Tª < 0° C y > +40° C ⁸ .	El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ¹⁸ .
Hycamtin cápsulas duras 0,25 mg cápsulas duras 1 mg	Topotecan	Smithkline Beecham PLC	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ^{8,9,18} .	El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ^{8,9,18} .	
Igantibe ampolla 200 UI/ml (3 ml)	Inmunoglobulina humana antipeptidasa B	Instituto Grifols, S.A.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C).	Estable 3 meses a Tª = +25° C (± 2° C), y 2 meses a Tª = +35° C (± 2° C) ¹⁸ .	Estable 3 meses a Tª = +25° C (± 2° C), y 2 meses a Tª = +35° C (± 2° C) ¹⁸ .	
Infanrix jeringa precargada (0,5 ml)	Toxoides diftérico, toxoide tetánico y tres antígenos de pertusis purificados [toxoides pertúsico (TP), hemaglutinina filamentososa (HAF) y pertactina	Glaxosmithkline, S.A.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Desechar la vacuna si ha sido congelada. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Estable 2 semanas a Tª = +21° C; 1 semana a Tª = +37° C. No congelar ⁸ . Estable 2 semanas a Tª = +21° C; 1 semana a Tª = +37° C, aunque por ser una inmunización se aconseja desechar ⁹ . Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Máximo tiempo de exposición a Tª controlada entre +8° C y +25° C de 72 horas ¹⁸ .	Estable 2 semanas a Tª = +21° C; 1 semana a Tª = +37° C. No congelar ⁸ . Estable 2 semanas a Tª = +21° C; 1 semana a Tª = +37° C, aunque por ser una inmunización se aconseja desechar ⁹ . Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Máximo tiempo de exposición a Tª controlada entre +8° C y +25° C de 72 horas ¹⁸ .	

Tabla 1. Datos de estabilidad de los medicamentos termolábiles inducidos en la Guía Farmacoterapéutica del hospital (cont.)

Nombre comercial	Principio activo	Laboratorio	Ficha técnica ¹⁷	Datos de estabilidad	Fuentes adicionales ^{8,9,18}
Infanrix Hexa vial + jeringa precargada (0,5 ml)	Vacuna antidiéfrica, antitetánica, antipertussis (componente acelular), antinepatitis B (ADNr), antipoliomielítica (inactivada), anti- <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b conjugada	Glaxosmithkline Biologicals, S.A.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Estable 1 semana a T° = +21° C. No congelar ⁸ . Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Máximo tiempo de exposición a T° controlada entre +8° C y +25° C de 72 horas ¹⁸ .	
Infanrix-IPV+HIB vial + jeringa precargada (0,5 ml)**	Vacuna combinada antidiéfrica, antitetánica, antitos ferina acelular, antipoliomielítica inactivada y conjugada frente a <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	Glaxosmithkline, S.A.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Desechar la vacuna si ha sido congelada. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Estable 1 semana a T° = +21° C. No congelar ⁸ . Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Máximo tiempo de exposición a T° controlada entre +8° C y +25° C de 72 horas ¹⁸ .	
Kaletra solución oral 80/20 mg/ml (60 ml)	Lopinavir, Ritonavir	Abbvie Ltd.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). Proteger del calor excesivo. Durante el uso puede conservarse fuera de la nevera (no conservar a T° > +25° C) durante 42 días (6 semanas).	Estable 6 semanas a T° no > +25° C (incluido tiempo de utilización). Estable 24 horas a T° = -15° C. Estable 24 horas a T° = +30° C ⁸ . Estable 42 días a T° ambiente (máximo de +22° C a +25° C) ⁹ . Estable 6 semanas a T° entre +9° C y +25° C.; 24 horas entre +1° C y -15° C; 24 horas entre +26° C y +30° C ¹⁸ .	
Kineret jeringa precargada 100 mg (0,67 ml)	Anakinra	Biovitrum AB (PUBL)	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Estable un máximo de 12 horas a T° ≤ +25° C (sin sobrepasar la fecha de caducidad), tras el cual el medicamento no puede ser refrigerado de nuevo y debe desecharse. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Estable un máximo de 12 horas a T° ≤ +25° C. Máximo 72 h a T° de congelación ¹⁸ .	
Lantus vial 100 U/ml (10 ml)	Insulina glargina	Sanofi Aventis Deutschland GMBH	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Conservar en embalaje original para proteger de la luz. Después del primer uso: estable un máximo de 4 semanas a T° < +25° C y protegido de la luz y el calor directo.	Una vez en uso, estable 4 semanas a T° < +25° C. No congelar. Proteger de la luz y el calor directo ⁸ . Estable 4 semanas a T° < +30° C (incluido tiempo de utilización) ⁹ . El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ¹⁸ .	
Leustatin vial 10 mg (10 ml)	Cladribina	Janssen-Cilag, S.A.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). La congelación no estropea la solución. En caso de congelación, descongelar de forma natural a T° ambiente. No calentar ni meter al microondas. Una vez descongelado el vial puede volver a refrigerarse siendo estable hasta su fecha de caducidad, pero no debe volver a congelarse. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Conservar entre +2° C y +8° C, protegido de la luz ⁸ . El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ¹⁸ .	

Tabla 1. Datos de estabilidad de los medicamentos termolábiles inducidos en la Guía Farmacoterapéutica del hospital (cont.)

Nombre comercial	Principio activo	Laboratorio	Ficha técnica ¹⁷	Datos de estabilidad	Fuentes adicionales ^{8,9,18}
Levemir Flexpen pluma precargada 100 U/ml (3 ml)	Insulina detemir	Novo Nordisk A/S	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Conservar en embalaje original para proteger de la luz. Después del primer uso: estable a T° < +30° C durante un período máximo de 6 semanas (proteger del calor y la luz excesivos).	Ante incidencias durante el almacenamiento, estable durante 24 horas a T° ambiente. Una vez en uso, no refrigerar. Conservar a T° < +30° C. No congelar. Proteger de la luz solar directa ^{8,18} . Estable 48 horas a T° máxima de +15° C. Estable 24 horas a T° máxima de +25° C ¹⁸ .	
LHRH Ferring ampolla 100 µg/ml (1 ml)	Gonadorelina (acetato)	Ferring, S.A.U.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C).	Estable 15 días a T° = +25° C ⁹ . Estable 2 días a una T° de +7,5° C a +24,5° C ¹⁸ .	
Lucentis vial 10 mg/ml (0,23 ml)	Ranibizumab	Novartis Europharm Ltd.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ^{8,9,18} .	
Mabthera vial 100 mg (10 ml) vial 500 mg (50 ml)	Rituximab	Roche Registration Limited	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Estable 18 días a T° < +30° C ⁹ . Estable durante 8 días y 9 horas a T° = +30° C ^{8,18} . Estable a una T° mínima de -20° C un máximo 672 horas. Máximo 1 ciclo de congelación ¹⁸ .	
Meningitec jeringa precargada (0,5 ml)	Oligosacárido del grupo C de <i>Neisseria meningitidis</i> cepa C11) conjugado con la proteína CRM ₁₉₇ de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Wyeth Farma, S.A.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Desechar la vacuna si ha sido congelada. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Estable durante < 24 horas a T° < +25° C ^{8,9} .	
Methergin ampolla 0,2 mg/ml (1 ml)	Metilergometrina (maleato)	Novartis Farmaceutica, S.A.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Estable hasta 2 semanas a T° < +25° C ^{8,9} . No congelar ⁸ .	
Minurin Inyectable ampolla 0,4 mg/ml (1 ml)	Desmopresina (acetato)	Ferring, S.A.U.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C).	Estable 24 horas a T° = +25° C ^{8,9} .	
Minurin solución para pulverización nasal 0,1 mg/ml (5 ml)	Desmopresina (acetato)	Ferring, S.A.U.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). Después del primer uso: estable un máximo de 4 semanas a T° ≤ +25° C, en posición vertical.	Estable de 7 días hasta una T° = +24,5° C (sin abrir). Estable 4 semanas una vez abierto ¹⁸ .	
Monocid vial 1 g + disolvente	Cefonicid (disódico)	Rottapharm, S.L.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Estable 18 meses a T° ambiente ^{8,9} .	
Mustoforan vial 50 mg/ml + disolvente (4,16 ml)	Fotemustina	Laboratorios Servier,S.L.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	El polvo liofilizado es estable 10 semanas a T° ≤ +25° C; 3 años a T° = -18° C. Proteger de la luz ⁸ . El polvo liofilizado es estable hasta 2 años a T° entre -18° C y +8° C. También es estable 10 semanas a T° ≤ +25° C (pérdida significativa de principio activo a los 3 meses) y 2 semanas a T° = +37° C ¹⁸ .	

Tabla 1. Datos de estabilidad de los medicamentos termolábiles inducidos en la Guía Farmacoterapéutica del hospital (cont.)

Nombre comercial	Principio activo	Laboratorio	Ficha técnica ¹⁷	Datos de estabilidad	Fuentes adicionales ^{8,9,18}
Myocet vial 50 mg + liposomas + tampón	Doxorrubicina liposomal	Teva Pharma B.V.	Conservar en nevera (entre +2°C y +8°C).	Conservar en nevera (entre +2°C y +8°C). Mantener el blister perfectamente cerrado.	Estable < 1 mes a T ^a ambiente (máximo de +2°C a +25°C) ⁹ . La doxorubicina HCl liofilizada es estable hasta 2 años a T ^a ambiente (≤ +25°C), el tampón 2 meses y los liposomas < 1 mes ^{8,18} .
Navelbine cápsulas blandas 20 mg cápsulas blandas 30 mg	Vinorelbina (tartrato)	Pierre Fabre Iberica, S.A.	Conservar en nevera (entre +2°C y +8°C). Mantener el blister perfectamente cerrado.	Conservar en nevera (entre +2°C y +8°C). Mantener el blister perfectamente cerrado.	Estable durante 5 días a T ^a < +40°C y 15 días a T ^a < +30°C en un período continuo o secuencial. No se deteriora como resultado un ciclo de congelación/descongelación (-20°C a +4°C) ⁸ . Estable 1 mes a T ^a < +25°C; 15 días a T ^a < +30°C; se puede congelar ⁹ . Estable entre +8°C y +32°C; máximo 13 días. Estable entre +8°C y +42°C; máximo 3 días ¹⁸ .
Navelbine vial 10 mg/ml (1 ml) vial 10 mg/ml (5 ml)	Vinorelbina (tartrato)	Pierre Fabre Iberica, S.A.	Conservar en nevera (entre +2°C y +8°C). No congelar. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Conservar en nevera (entre +2°C y +8°C). No congelar. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Estable 15 días a T ^a < +30°C. Proteger de la luz solar directa ⁸ . Estable 1 mes a T ^a < +25°C; 15 días a T ^a < +30°C; < 48 horas a T ^a > +30°C o expuesto a la luz. Se puede congelar ⁹ . Estable un máximo de 12 días a T ^a entre +8°C y +32°C ¹⁸ .
Neulasta jeringa precargada 6 mg (0,6 ml)	Pegfilgastrim	Amgen Europe B.V.	Conservar en nevera (entre +2°C y +8°C). Estable a T ^a ambiente (T ^a < +30°C) durante un único período de hasta 72 horas, tras el cual debe desecharse. No congelar. La exposición accidental a T ^a de congelación durante un único período inferior a 24 horas no afecta la estabilidad. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Conservar en nevera (entre +2°C y +8°C). Estable a T ^a ambiente (T ^a < +30°C) durante un único período de hasta 72 horas ^{8,9} . Si sobrepasa este período desechar. No congelar. Estable durante un único período de 24 horas a T ^a de congelación hasta -20°C. Descongelar posteriormente en un refrigerador ⁸ .	Conservar entre +2°C y +8°C. Estable a T ^a ≤ +30°C durante un período único de 72 horas ^{8,9} . Si sobrepasa este período desechar. No congelar. Estable durante un único período de 24 horas a T ^a de congelación hasta -20°C. Descongelar posteriormente en un refrigerador ⁸ .
Neupogen 30 MU jeringa precargada 0,6 mg/ml (0,5 ml) 48 MU jeringa precargada 0,96 mg/ml (0,5 ml)	Filgastrim	Amgen Europe B.V.	Conservar en nevera (entre +2°C y +8°C). La exposición accidental a T ^a de congelación no afecta de forma adversa a la estabilidad.	Conservar en nevera (entre +2°C y +8°C). La exposición accidental a T ^a de congelación no afecta de forma adversa a la estabilidad.	Estable a T ^a entre +9°C y +30°C durante un período único de 7 días si se conserva sin abrir y protegido de la luz ^{8,9,18} . Estable durante un único período de 24 horas a T ^a de congelación. Si se ha expuesto a T ^a de congelación más de una vez o durante más de 24 horas, desechar. Puede descongelarse posteriormente en un refrigerador ^{8,18} .
Nimbex ampolla 2 mg/ml (2,5 ml) ampolla 2mg/ml (5 ml) ampolla 2mg/ml (10 ml) ampolla 2mg/ml (25 ml)	Cisatracurio (besilato)	Glaxosmithkline, S.A.	Conservar en nevera (entre +2°C y +8°C). No congelar. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Conservar en nevera (entre +2°C y +8°C). No congelar. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Estable 2 semanas a T ^a = +23°C. A T ^a = +25°C, el producto se degrada a una velocidad de 5% por mes. No congelar. Proteger de la luz ⁹ . Estable 1 mes a T ^a = +25°C; 5% degradación 1 día fuera de nevera = 10 días en nevera ⁹ . El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ¹⁸ .

Tabla 1. Datos de estabilidad de los medicamentos termolábiles inducidos en la Guía Farmacoterapéutica del hospital (cont.)

Nombre comercial	Principio activo	Laboratorio	Ficha técnica ¹⁷	Datos de estabilidad	Fuentes adicionales ^{8,9,18}
Nimbex vial 5 mg/ml (30 ml)	Cisatracurio (besilato)	Glaxosmithkline, S.A.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Estable 2 semanas a Tª = +23° C. A Tª = +25° C, el producto se degrada a una velocidad de 5% por mes. No congelar. Proteger de la luz. ⁸ Estable 1 mes a Tª = +25° C. 5% degradación 1 día fuera de nevera = 10 días en nevera. ⁹ El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ¹⁸ .	
Norditropin Simplexx cartucho 5 mg/ 1,5 ml (1,5 ml) cartucho 10 mg/ 1,5 ml (1,5 ml) cartucho 15 mg/ 1,5 ml (1,5 ml)	Somatropina	Novo Nordisk A/S	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Conservar en embalaje original para proteger de la luz. Después del primer uso: estable durante un máximo de 28 días en nevera (entre +2° C y +8° C) o 21 días a Tª < +25° C. No congelar.	Estable 24 horas a Tª = +25° C ^{8,9} . Una vez abierto, el producto se puede conservar durante un máximo de 28 días a Tª entre +2° C y +8° C o durante 21 días a Tª = +25° C. No congelar. ⁸	
Normosang ampolla 25 mg/ml (10 ml)	Hemina humana	Orphan Europe Sarl	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Estable 1 semana a Tª = +25° C ^{8,9} .	
Novoseven vial 1 mg (50 KU) + disolvente vial 2 mg (100 KU) + disolvente vial 5 mg (250 KU) + disolvente	Eptacog Alfa Activado	Novo Nordisk A/S	Conservar a Tª < +25° C. No congelar para evitar daños en el vial/eringa precargada de disolvente. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Estable 24 horas a Tª = +25° C. No congelar. ⁸ Conservar a Tª < +25° C. No congelar para evitar daños en el vial/eringa precargada de disolvente. Conservar en embalaje original para proteger de la luz. ¹⁸	
Nplate vial 250 µg + disolvente vial 500 µg + disolvente	Romiplostim	Amgen Europe B.V.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Los viales sin reconstituir son estables hasta 240 horas acumuladas (10 días) a Tª entre -30° C y -10° C. A continuación descongelar a Tª entre +2° C y +8° C. Estable hasta 336 horas (2 semanas) a Tª ≤ +30° C ^{8,18} .	
Octreotida GP Pharm ampolla 50 µg (1 ml) ampolla 100 µg (1 ml) ampolla 200 µg (1 ml)	Octreotida	GP-Pharm, S.A.	Conservar a Tª < +5° C. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Conservar a Tª < +5° C. Proteger de la luz. ⁸ . Estable 72 horas a Tª ambiente (< +25° C) ¹⁸ .	
Octreotida GP Pharm vial multidosis 1 mg (5 ml)	Octreotida	GP-Pharm, S.A.	Conservar a Tª < +5° C. Conservar en embalaje original para proteger de la luz. Una vez perforado el vial el periodo de validez es de 15 días.	Conservar a Tª < +5° C. Proteger de la luz. ⁸ . Estable 72 horas a Tª ambiente (< +25° C) ¹⁸ .	
Omnitrope cartucho 5 mg/ 1,5 ml (1,5 ml) cartucho 10 mg/ 1,5 ml (1,5 ml)	Somatropina	Sandoz GMBH	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Conservar en embalaje original para proteger de la luz. Después del primer uso: el cartucho debe permanecer en la pluma, protegido de la luz, y debe conservarse en nevera (entre 2° C y 8° C) durante un máximo de 28 días.	Estable 1 día a Tª = +25° C; 15 días a Tª = +15° C; 2 semanas a Tª = 0° C o entre -2° C y -5° C. El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ^{8,18} .	

Tabla 1. Datos de estabilidad de los medicamentos termolábiles inducidos en la Guía Farmacoterapéutica del hospital (cont.)

Nombre comercial	Principio activo	Laboratorio	Ficha técnica ¹⁷	Datos de estabilidad	Fuentes adicionales ^{8,9,18}
Orencia vial 250 mg	Abatacept	Bristol Myers Squibb Pharma EEIG	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). Conservar en embalaje original para proteger de la luz.		El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ¹⁸ .
Pegintron pluma precargada 50 µg pluma precargada 80 µg pluma precargada 100 µg pluma precargada 120 µg pluma precargada 150 µg	Peginterferón alfa-2b	Merck Sharp and Dohme Ltd.	Conservar en nevera (entre +2°C y +8°C). No congelar.		Ante una incidencia en la cadena de frío estable durante varias semanas a Tª < +25°C. Una vez detectada la ruptura de cadena de frío, conservar inmediatamente entre +2° C y +8° C y utilizar lo antes posible ⁸ . Estable 18 meses a Tª < +25° C ⁹ . El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ¹⁸ .
Pneumo 23 jeringa precargada (0,5 ml)	Polisacárido capsular purificado de los 23 serotipos siguientes de <i>Streptococcus pneumoniae</i> : 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F	Sanofi Pasteur MSD, S.A.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.		El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ¹⁸ .
Premarin vial 25 mg	Estrógenos conjugados	Pfizer, S.L.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C).		Datos no proporcionados por el laboratorio ¹⁸ .
Prevenar 13 jeringa precargada (0,5 ml)	Polisacáridos de los serotipos neumocócicos: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F conjugados con la proteína transportadora CRM ₁₉₇	Pfizer Limited	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Estable a Tª ≤ +25°C durante un período de cuatro días, tras el cual, el medicamento debe ser utilizado o desechado.		Estable < 24h a Tª ≤ +25° C. ⁸ Estable 6 meses a Tª = +25° C. De 4-7 días a Tª = -10° C (seguidas de un almacenamiento de 24 meses entre +2° C y +8° C) ¹⁸ .
Prialt vial 100 µg/ml (1 ml) vial 100 µg/ml (2 ml) vial 100 µg/ml (5 ml)	Ziconotida (acetato)	Eisai Ltd	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.		Estable 6 meses entre +23° C y +27° C ¹⁸ .
Priorix vial + disolvente	Virus vivos atenuados del sarampión, de la parotiditis y de la rubéola	Glaxosmithkline, S.A.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.		Estable 4 días a Tª = +23°C ⁸ . Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Máximo tiempo de exposición a Tª controlada entre +8° C y +25° C de 72 horas ¹⁸ .

Tabla 1. Datos de estabilidad de los medicamentos termolábiles inducidos en la Guía Farmacoterapéutica del hospital (cont.)

Nombre comercial	Principio activo	Laboratorio	Ficha técnica ¹⁷	Datos de estabilidad	Fuentes adicionales ^{8,9,18}
Propess sistema de liberación vaginal 10 mg	Dinoprostona (Prostaglandina E2)	Ferring, S.A.U.	Conservar en congelador. Conservar en envase original para proteger de la humedad.	Estable < 24 horas entre +2°C y +8°C; volver a congelar. Si se ha descongelado por completo es estable 4 semanas entre +2°C y +8°C. Estable 24 horas a Tª ambiente ⁹ . Estable 24 horas a Tª = +7,5 °C ¹⁸ .	Estable < 24 horas entre +2°C y +8°C; volver a congelar. Si se ha descongelado por completo es estable 4 semanas entre +2°C y +8°C. Estable 24 horas a Tª ambiente ⁹ . Estable 24 semanas a Tª = +7,5 °C ¹⁸ .
Prostaglandina E2 Pfizer ampolla 10 mg/ml (0,5 ml)	Dinoprostona (Prostaglandina E2)	Pfizer, S.L.	Estable 24 meses cuando se conserva en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar.	Estable 48 horas a Tª = +25° C. No congelar ⁸ . Estable 1 mes a Tª = +25° C ⁹ . El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ¹⁸ .	Estable 48 horas a Tª = +25° C. No congelar ⁸ . Estable 1 mes a Tª = +25° C ⁹ . El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ¹⁸ .
Protamina Hospira vial 50 mg (5 ml)	Protamina (sulfato)	Hospira Productos Farmacéuticos y Hospitalarios, S.L.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Estable 48 horas a Tª = +25°C ⁸ . El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ¹⁸ .	Estable 48 horas a Tª = +25°C ⁸ . El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ¹⁸ .
Pulmozyme ampolla para inhalación 2.500 U (2,5 mg)/ 2,5 ml (2,5 ml)	Dornasa alfa	Roche Farma, S.A.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). Conservar en embalaje original para proteger de la luz. La exposición aislada y breve a Tª elevada (≤ 24 horas, hasta +30°C) no modifica la estabilidad.	Estable durante 2 días y 21 horas a Tª = +30° C con una única excursión corta a Tª = +37°C durante menos de 24 horas ⁸ . Estable 24 h a Tª = +30° C (Cuevas, Sala et al., 2004); 2,5 días a Tª = +30°C (Sigado et al., 2006. Bovaira García et al., 2004) ⁹ . Estable a una Tª mínima de -20° C máximo 168 horas. Estable a una Tª máxima de +30° C durante 71 horas. Máximo 5 ciclos de congelación ¹⁸ .	Estable durante 2 días y 21 horas a Tª = +30° C con una única excursión corta a Tª = +37°C durante menos de 24 horas ⁸ . Estable 24 h a Tª = +30° C (Cuevas, Sala et al., 2004); 2,5 días a Tª = +30°C (Sigado et al., 2006. Bovaira García et al., 2004) ⁹ . Estable a una Tª mínima de -20° C máximo 168 horas. Estable a una Tª máxima de +30° C durante 71 horas. Máximo 5 ciclos de congelación ¹⁸ .
Rebif cartucho 22 µg/ 0,5 ml (1,5 ml) cartucho 44 µg/ 0,5 ml (1,5 ml)	Interferón beta-1a	Merck Serono Europe Ltd	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Estable a Tª ≤ +25° C durante un único periodo de un máximo de 14 días. Después, Rebif debe volver a colocarse en la nevera y utilizarse antes de la fecha de caducidad. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Ante incidencias en el almacenamiento, estable durante 6 días a Tª = +25° C. Una vez en uso, estable durante un único periodo de 14 días a Tª = +25° C. No congelar ⁸ . El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ¹⁸ .	Ante incidencias en el almacenamiento, estable durante 6 días a Tª = +25° C. Una vez en uso, estable durante un único periodo de 14 días a Tª = +25° C. No congelar ⁸ . El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ¹⁸ .
Remicade vial 100 mg	Infliximab	Merck Sharp & Dohme España, S.A.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C).	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). Estable durante 39 semanas a Tª = +30° C ⁸ . Estable 12 meses a temperatura ambiente (máximo de +22°C a +25 °C) ⁹ . El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ¹⁸ .	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). Estable durante 39 semanas a Tª = +30° C ⁸ . Estable 12 meses a temperatura ambiente (máximo de +22°C a +25 °C) ⁹ . El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ¹⁸ .

Tabla 1. Datos de estabilidad de los medicamentos termolábiles inducidos en la Guía Farmacoterapéutica del hospital (cont.)

Nombre comercial	Principio activo	Laboratorio	Ficha técnica ¹⁷	Datos de estabilidad	Fuentes adicionales ^{8,9,18}
Reopro vial 2 mg/ml (5 ml)	Abciximab	Janssen Biologics B.V.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. No agitar.		Estable 72 horas a Tª no superior a +30° C (incluido el tiempo de utilización). No congelar ⁸ . Estable 8 días a Tª = +28° C (192 horas) ⁹ . El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ¹⁸ .
Rhophylac jeringa precargada 300 µg/ 2 ml (2 ml)	Inmunoglobulina humana anti-D	CSL Behring, GMBH	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.		Conservar entre +2° C y +8° C. No congelar ⁸ . Estable 24 h a Tª = +25° C ⁹ . El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ¹⁸ .
Risperdal Consta vial 25 mg + disolvente vial 37,5 mg + disolvente vial 50 mg + disolvente	Risperidona	Janssen-Cilag, S.A.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). Estable a Tª ≤ +25° C, durante un período máximo de 7 días antes de su administración.		Estable 7 días a Tª < +25° C ^{8,9} .
Roactemra vial 20 mg/ml (4 ml) vial 20 mg/ml (10 ml)	Tocilizumab	Roche Registration Limited	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.		Estable a Tª de congelación de -50° C durante 24 horas. Sólo estable a un ciclo de congelación/descongelación. Estable 49 horas a Tª = +25° C. En caso de incidencia, contactar con el laboratorio que determinará su validez ⁸ . Estable a una Tª mínima de -50° C un máximo 24 horas. Estable a una Tª máxima de +25° C durante 49 horas. Máximo 1 ciclo de congelación ¹⁸ .
Rocuronio Kabi vial 10 mg/ml (5 ml)	Rocuronio (bromuro)	Fresenius Kabi España, S.A.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). Estable a Tª ≤ +30° C durante un período máximo de 12 semanas (dentro del período de validez), tras el cual, el medicamento no puede ser refrigerado de nuevo y debe desecharse.		Estable 3 meses a Tª ≤ +30° C ⁸ . El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ¹⁸ .
Sativex solución para pulverización bucal 2,7 mg/ 2,5 mg (5,5 ml) solución para pulverización bucal 2,7 mg/ 2,5 mg (10 ml)	Delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y 2,5 mg de cannabidiol (CBD)	GW Pharma Ltd.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). Una vez abierto el envase pulverizador, no es necesaria su conservación en la nevera, pero no debe conservarse a Tª > +25° C. Guardar en posición vertical.		Estable 2 años a +5° C. Estable al menos durante 42 días a +25° C. El producto se mantiene inalterado a Tª = -20° C durante 12 días ¹⁸ .

Tabla 1. Datos de estabilidad de los medicamentos termolábiles inducidos en la Guía Farmacoterapéutica del hospital (cont.)

Nombre comercial	Principio activo	Laboratorio	Ficha técnica ¹⁷	Datos de estabilidad	Fuentes adicionales ^{8,9,18}
Simdax vial 2,5 mg/ml (5 ml) vial 2,5 mg/ml (10 ml)	Levosimendán	Orion Corporation	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. El color del concentrado puede cambiar a naranja durante el almacenamiento, pero no hay una pérdida de potencia y si se siguen las instrucciones de almacenamiento, el producto se puede utilizar hasta la fecha de caducidad indicada en el envase.	Estable 48 horas a T° < 0° C. En caso de formación de partículas, no utilizar. Estable 48 horas a T° entre 0° C y +2° C. Estable durante 48 horas a T° entre +8° C y +15° C. Estable durante 24 horas a T° entre +15° C y +25° C. A T° > +25° C no es aceptable su uso. ⁸ Tiempo de almacenamiento (contactar con el laboratorio en caso de superarse): T° > +25° C: no aceptable; de +15° C a +25° C: 2-3 días; de +8° C a +15° C: 1 semana; de 0° C a +2° C: 1 semana; T° < 0° C: 1 semana. ⁹ El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ¹⁸ .	
Simponi pluma precargada 50 mg (0,5 ml)	Golimumab	Merck Sharp & Dohme España, S.A.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ¹⁸ .	Conservar entre +2° C y +8° C. ⁸
Somavert vial 10 mg + disolvente vial 15 mg + disolvente vial 20 mg + disolvente	Pegvisomant	Pfizer Limited	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). Máximo 48 horas fuera del rango indicado en ficha técnica (entre 2° C y 8° C) ¹⁸ .	En caso de incidencia, contactar con el laboratorio. ⁸ Máximo 48 horas fuera del rango indicado en ficha técnica (entre 2° C y 8° C) ¹⁸ .
Stelara jeringa precargada 45 mg (0,5 ml)	Ustekinumab	Janssen-Cilag International N.V	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ¹⁸ .	El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ¹⁸ .
Synacthen ampolla 0,25 mg (1 ml)	Tetracosactida (acetato)	Alliance Pharmaceuticals Ltd.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Estable 3-4 h a T° < +25° C. ⁹ Estable un máximo de 3 meses a T° < +25° C ^{8,18} .	
Synagis vial 50 mg + disolvente vial 100 mg + disolvente	Palivizumab	Abbvie Ltd.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Estable a T° de congelación de -20° C hasta fecha de caducidad. El uso es apto hasta 10 meses cuando existe exposición a T° = +25° C durante 4 días. El uso es apto hasta 10 meses cuando existe exposición a T° = +42° C durante 4 días. ⁸ Estable 2 semanas a T° ambiente (máximo de +22° C a +25° C). ⁹ Estable entre +9° C y +40° C durante 4 días con un uso de hasta 10 meses; estable entre -20° C y +1° C hasta fecha de caducidad ¹⁸ .	Estable a T° de congelación de -20° C hasta fecha de caducidad. El uso es apto hasta 10 meses cuando existe exposición a T° = +25° C durante 4 días. El uso es apto hasta 10 meses cuando existe exposición a T° = +42° C durante 4 días. ⁸ Estable 2 semanas a T° ambiente (máximo de +22° C a +25° C). ⁹ Estable entre +9° C y +40° C durante 4 días con un uso de hasta 10 meses; estable entre -20° C y +1° C hasta fecha de caducidad ¹⁸ .

Tabla 1. Datos de estabilidad de los medicamentos termolábiles inducidos en la Guía Farmacoterapéutica del hospital (cont.)

Nombre comercial	Principio activo	Laboratorio	Ficha técnica ¹⁷	Datos de estabilidad	Fuentes adicionales ^{8,9,18}
Syntocinon ampolla 10 UI/ml (1 ml)	Oxitocina	Defiante Farmaceutica Lda.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Estable durante un período inferior a 3 meses a T ^a < +30° C ⁹ . Estable durante un período inferior a 3 meses a T ^a ≤ a +25° C ^{8,18} . No congelar ¹⁸ .
Thyrogen vial 0,9 mg	Tirotopina alfa	Genzyme Europe, BV	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Estable 24 meses a T ^a ambiente entre +23° C y +27° C ⁸ . Estable 1-2 años a T ^a ambiente (máximo de +22° C a +25° C) ⁹ . Datos no proporcionados por el laboratorio ¹⁸ .
Tissuocol Duo jeringas precargadas (2 ml) jeringas precargadas (5 ml)	Fibrinógeno, Plasmafibronecina, Factor XIII, Plasminógeno, Aprotinina bovina, Trombina humana, Cloruro cálcico	Baxter, S.L.	Conservar en congelador a T ^a ≤ -18° C. Conservar en embalaje original para proteger de la luz. La solución descongelada puede utilizarse en las 48 horas siguientes, si se conserva en el envase estéril sin abrir y sin dañar, pero no se debe volver a congelar o refrigerar.	Conservar en congelador a T ^a ≤ -18° C. Conservar en embalaje original para proteger de la luz. La solución descongelada puede utilizarse en las 48 horas siguientes, si se conserva en el envase estéril sin abrir y sin dañar, pero no se debe volver a congelar o refrigerar.	Conservar a T ^a < -18° C. La solución descongelada puede utilizarse en las 48 horas siguientes. Una vez descongelado no volver a refrigerar, ni a congelar ^{8,9} .
Torisel vial 25 mg/ml (1,2 ml) + diluyente	Temsirolimus	Wyeth Europe Ltd.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Estable durante menos de 24 horas a T ^a ≤ +25° C ⁸ . Estable 24 horas a T ^a = +25° C ⁹ . El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ^{9,18} .
Tracrrium ampolla 10 mg/ml (2,5 ml) ampolla 10 mg/ml (5 ml)	Atracurio (besilato)	Glaxosmithkline, S.A.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Conservar en embalaje original para proteger de la luz. Se permiten períodos cortos a T ^a ≤ +30° C pero sólo para el transporte o el almacenamiento temporal fuera de un ambiente frío. Se estima que se podría producir una pérdida de potencia del 8% si se almacenara a +30° C durante un mes.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Conservar en embalaje original para proteger de la luz. Se permiten períodos cortos a T ^a ≤ +30° C pero sólo para el transporte o el almacenamiento temporal fuera de un ambiente frío. Se estima que se podría producir una pérdida de potencia del 8% si se almacenara a +30° C durante un mes.	Se permiten períodos cortos hasta +30° C solo para el transporte o el almacenamiento temporal. Existe una pérdida de potencia del 8% si se almacena a T ^a = +30° C durante 1 mes. En caso de incidencia, contactar con el laboratorio. No congelar ⁸ . El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ¹⁸ .
Tractocile vial 7,5 mg/ml (0,9 ml) vial 7,5 mg/ml (5 ml)	Atosiban (acetato)	Ferring Pharmaceuticals A/S	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Estable 24 horas a T ^a = +25° C ⁹ .
Tuberculina PPD Evans vial 2 UT/0,1 ml (1,5 ml)	Tuberculina PPD (derivado proteico purificado)	UCB Pharma, S.A.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). Una vez abierto el envase por primera vez, desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse de inmediato. Si no se usa de inmediato, los plazos y condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario y normalmente no debieran ser de más de 24 horas a una T ^a entre +2° C y +8° C.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). Una vez abierto el envase por primera vez, desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse de inmediato. Si no se usa de inmediato, los plazos y condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario y normalmente no debieran ser de más de 24 horas a una T ^a entre +2° C y +8° C.	Estable 1 semana a T ^a = +25° C ⁸ . Estable 6 meses a T ^a = +25° C. Estable 2 semanas a T ^a = +35° C ⁹ . Es estable y no presenta pérdida de eficacia durante un período de 4 meses a T ^a ≤ +25° C. Pérdida clara de eficacia y estabilidad si alcanza una T ^a = +37° C ¹⁸ .

Tabla 1. Datos de estabilidad de los medicamentos termolábiles inducidos en la Guía Farmacoterapéutica del hospital (cont.)

Nombre comercial	Principio activo	Laboratorio	Ficha técnica ¹⁷	Datos de estabilidad	Fuentes adicionales ^{8,9,18}
Twinrix Adultos jeringa precargada (1 ml)	Virus de la hepatitis A (inactivados), Antígeno de superficie de hepatitis B (ADNr)	Glaxosmithkline Biologicals, S.A.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Conservar en embalaje original para proteger de la luz. Durante el almacenamiento, el contenido puede presentar un fino depósito blanco y un sobrenadante color claro. La vacuna debe agitarse para obtener una suspensión blanca ligeramente opaca.	Estable 2 semanas a Tª = +21° C. Estable 1 semana a Tª = +37° C. No congelar. En caso de superar la Tª de conservación, anotar descripción del medicamento, nº de lote, unidades afectadas, tiempo fuera de límite y Tª máxima y contactar con el laboratorio ⁹ . Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Máximo tiempo de exposición a Tª controlada entre +8° C y +25° C de 72 horas ¹⁸ .	Estable 2 semanas a Tª = +21° C. Estable 1 semana a Tª = +37° C. No congelar. Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Máximo tiempo de exposición a Tª controlada entre +8° C y +25° C de 72 horas ¹⁸ .
Twinrix Pediátrico jeringa precargada (0,5 ml)	Virus de la hepatitis A (inactivados), Antígeno de superficie de hepatitis B (ADNr)	Glaxosmithkline Biologicals, S.A.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Conservar en embalaje original para proteger de la luz. Durante el almacenamiento, el contenido puede presentar un fino depósito blanco y un sobrenadante color claro. La vacuna debe agitarse para obtener una suspensión blanca ligeramente opaca.	Estable 2 semanas a Tª = +21° C. Estable 1 semana a Tª = +37° C. No congelar. Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Máximo tiempo de exposición a Tª controlada entre +8° C y +25° C de 72 horas ¹⁸ .	Estable 2 semanas a Tª = +21° C. Estable 1 semana a Tª = +37° C. No congelar. Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Máximo tiempo de exposición a Tª controlada entre +8° C y +25° C de 72 horas ¹⁸ .
Tysabri vial 300 mg (15 ml)	Natalizumab	Biogen Idec Limited	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Conservar entre +2° C y +8° C. El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ¹⁸ .	Conservar entre +2° C y +8° C. El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ¹⁸ .
Varitect CP vial 125 UI (5 ml) vial 500 UI (20 ml)	Inmunoglobulina humana antivaricela-zóster	Biotest Medical, S.L.U.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Estable 72 horas a Tª = +25° C. No congelar. Datos no proporcionados por el laboratorio ¹⁸ .	Estable 72 horas a Tª = +25° C. No congelar. Datos no proporcionados por el laboratorio ¹⁸ .
Varivax vial + disolvente	Virus vivos atenuados de la varicela (cepa Oka/Merck)	Sanofi Pasteur MSD, S.A.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ^{8,18} .	Conservar entre +2° C y +8° C. Estable 24 horas a Tª = +25°C ^{8,9} . No congelar. Estable a exposiciones de Tª = +20° C durante un máximo de 48 horas. Devolver el producto al frigorífico a Tª entre +2° C y +8° C y utilizar dentro de las dos semanas siguientes ⁸ .
Vectibix vial 20 mg/ml (5 ml) vial 20 mg/ml (10 ml) vial 20 mg/ml (20 ml)	Panitumumab	Amgen Europe B.V	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Conservar entre +2° C y +8° C. Estable 24 horas a Tª = +25°C ^{8,9} . No congelar. Estable a exposiciones de Tª = +20° C durante un máximo de 48 horas. Devolver el producto al frigorífico a Tª entre +2° C y +8° C y utilizar dentro de las dos semanas siguientes ⁸ .
Vfend polvo para suspensión oral 40 mg/ml (75 ml)	Voriconazol	Pfizer Limited	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C).	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C).	Estable 30 días a Tª < +25°C ^{8,9} .

Tabla 1. Datos de estabilidad de los medicamentos termolábiles inducidos en la Guía Farmacoterapéutica del hospital (cont.)

Nombre comercial	Principio activo	Laboratorio	Ficha técnica ¹⁷	Datos de estabilidad	Fuentes adicionales ^{8,9,18}
Victrelis cápsulas duras 200 mg	Boceprevir	Merck Sharp And Dohme Ltd.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). Estable a Tª ambiente (Tª ≤ +30° C) durante un período máximo de 3 meses (dentro del período de validez), tras el cual el medicamento debe desecharse. Conservar en embalaje original para proteger de la humedad.	El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ¹⁸ .	
Vinblastina vial 10 mg	Vinblastina (sulfato)	Laboratorio Stada, S.L.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C)	Estable 1 mes a Tª ambiente ⁸ . Estable 21 días a Tª ≤ +15° C y 14 días a Tª ≤ +25° C ¹⁸ .	
Vincristina Teva vial 1 mg/ml (2 ml)	Vincristina (sulfato)	Teva Genericos Española, S.L.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ¹⁸ .	
Xgeva vial 120mg (1,7 ml)	Denosumab	Amgen Europe B.V.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Estable a Tª ambiente (≤ +25° C) durante un máximo de 30 días en el envase original. Una vez fuera de la nevera, Xgeva debe utilizarse dentro de este plazo de 30 días o desecharse. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	Estable hasta 30 días a Tª ≤ +30° C, protegido de la luz ¹⁸ .	
Xiapex vial 0,9 mg + disolvente	Colagenasa de <i>Clostridium histolyticum</i>	Pfizer Limited	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar.	Datos no proporcionados por el laboratorio ¹⁸ .	
Xolair jeringa precargada 75 mg (0,5 ml) jeringa precargada 150 mg (1 ml)	Omalizumab	Novartis Europharm Ltd.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C). No congelar. Estable durante 4 horas a +25°C. Si es necesario, el medicamento puede volver a guardarse en la nevera para utilizarlo más tarde, pero esto no debe hacerse más de una vez. Conservar en embalaje original para proteger de la luz.	El laboratorio recomienda que se realice una consulta ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío pero no facilita actualmente datos sobre estudios de estabilidad ^{8,9,18} .	
Yondelis vial 0,25 mg vial 1 mg	Trabectedina	Pharma Mar, S.A.	Conservar en nevera (entre +2° C y +8° C).	Estable 72 horas a Tª = +25° C ⁹ . Estable 120 horas a Tª ambiente = +25° C (± 2° C). Si no se supera este tiempo los viales pueden volver a ser refrigerados ^{8,18} . Estable a Tª de hasta -20° C. Posteriormente descongelar a Tª entre +2° C y +8° C ¹⁸ .	

*Tª: temperatura.

⁸Galindo Rueda MM, Arocas Casan V, de la-Rubia Nieto A, Muros Ortega M, Mendoza Otero F. Conservación de Medicamentos Termolábiles. Actualización 2010. 2011.⁹Alfárez Parraga L, Gómez Lobón A, Gamón Runnenberg J, Seco Melantuche R, Delgado Sánchez O, Puigventós Latorre F. Medicamentos termolábiles. Protocolo de actuación en la rotura de la cadena de frío. Farm Hosp 2011;35(4):190.e1-190.e28.¹⁸Información facilitada por el laboratorio fabricante, vía telefónica o por e-mail. 2013.

irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío, pero no remitieron datos concretos de estabilidad.

Discusión

Los medicamentos termolábiles suponen un conjunto de fármacos con valor económico relevante en los Servicios de Farmacia, con un perfil de eficacia y seguridad que puede verse afectado si no se respetan las condiciones de conservación recomendadas por el fabricante^{1-3,8-11}.

El mantenimiento de la cadena de frío durante todo el proceso de almacenamiento y distribución de estos medicamentos es una responsabilidad compartida por el laboratorio farmacéutico y las empresas dedicadas a la logística del transporte^{12,19,20}. Sin embargo, una vez recepcionados en los Servicios de Farmacia, es el farmacéutico el encargado de su custodia¹², lo que condiciona la elaboración de procedimientos que regulen su recepción, almacenamiento y dispensación. Es frecuente que el farmacéutico se enfrente con situaciones que impliquen posibles roturas accidentales en la cadena de frío, por lo que se hace necesario disponer también de protocolos que establezcan las pautas adecuadas a seguir en estos casos.

Toda incidencia detectada debe conllevar un registro detallado que incluya la descripción del caso, el fármaco afectado, el código nacional, el lote, la fecha de caducidad, el laboratorio fabricante y, siempre que sea posible, la duración de la misma y la temperatura máxima o mínima alcanzada^{5-7,9,16}. Las incidencias deben notificarse rápidamente al farmacéutico responsable, quien valorará la conveniencia de inmovilizar los lotes implicados hasta que se determine su viabilidad tras efectuar una consulta al laboratorio fabricante⁵⁻⁷.

La guía presentada en este trabajo facilita la toma de decisiones del farmacéutico en relación a una posible desviación en la temperatura óptima de conservación en aquellos casos en los que sea necesario saber con urgencia si un medicamento puede ser utilizado y no sea posible contactar con el Director Técnico del laboratorio o persona responsable para efectuar la consulta.

Es importante señalar que la información contenida en la tabla 1, al igual que aquella contenida en otras guías relacionadas, tiene carácter orientativo, debe usarse únicamente como herramienta de consulta (ya que no exime al farmacéutico de responsabilidad ante las decisiones tomadas) y no debe ser difundida entre el personal sanitario, debiendo permanecer exclusivamente en el Servicio de Farmacia a disposición del farmacéutico responsable, dado que los laboratorios fabricantes no se responsabilizan de la calidad y efectos de los medicamentos almacenados y/o conservados fuera de las condiciones recomendadas en ficha técnica¹⁻³. Por este motivo, recomendamos, siempre que sea posible, consultar al laboratorio sobre la viabilidad del lote afectado por una rotura en la cadena de frío y reservar la tabla de estabilidades para situaciones de

carácter urgente en las que no sea posible para el farmacéutico contactar con el laboratorio fabricante.

Los laboratorios disponen de registros sobre la trazabilidad del lote afectado, mediante los cuales pueden determinar el impacto de la desviación comunicada en la calidad, seguridad y la eficacia, teniendo en cuenta el carácter acumulativo de posibles roturas en la cadena de frío acontecidas antes de su recepción en el hospital. Además, las Agencias Reguladoras exigen a los laboratorios fabricantes la realización de estudios de estabilidad (a largo plazo, de seguimiento o acelerados) para otorgar la autorización de comercialización, por lo que en ocasiones disponen de datos de estabilidad fuera del rango de temperatura recomendado en ficha técnica, no publicados en la misma, que pueden ser de utilidad para valorar de forma más precisa la viabilidad del fármaco^{11,19,21,22}.

Cabe destacar que en el 40,7% de las consultas efectuadas los laboratorios argumentaron no poder remitir datos concretos de estabilidad y recomendaron contactar con el fabricante ante cualquier irregularidad detectada en el mantenimiento de la cadena de frío. Es posible que, debido al incremento del riesgo de aparición de incidencias de carácter acumulativo en la cadena de frío a causa de la globalización y las grandes redes de distribución actuales, los laboratorios prefieran no facilitar actualmente dicha información e insistan en la importancia de efectuar la consulta pertinente al laboratorio.

Las posibles discrepancias entre los datos de estabilidad recogidos en la tabla 1 y los publicados en otras guías pueden deberse a la realización de nuevos estudios de estabilidad.

Como limitación del estudio señalamos que esta guía sólo incluye las presentaciones farmacéuticas incluidas en la GFT del hospital.

Creemos que es necesario, como ya han comentado otros autores, que los laboratorios farmacéuticos publiquen las conclusiones de los estudios de estabilidad realizados fuera de las condiciones de conservación recomendadas en las fichas técnicas correspondientes, con el fin de facilitar el acceso a dicha información, aunque ésta fuera acompañada de una advertencia que indicara que los datos facilitados deben considerarse tan sólo como orientativos y se recomendara, en todo caso, consultar al laboratorio responsable, ya que es necesario conocer el efecto acumulativo de una rotura puntual de la cadena de frío en cada lote.

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración a todos los laboratorios que remitieron los datos de estabilidad solicitados e hicieron posible la elaboración de esta guía, contribuyendo de esta forma a la mejora del protocolo disponible en el Servicio de Farmacia sobre gestión de medicamentos termolábiles.

Bibliografía

1. Ardanaz MP. Estabilidad de medicamentos termolábiles fuera de nevera. *Argibideak*. 2009;19(3):11-4.
2. Silgado R, Jiménez MJ, Ferrari JM, Herreros de Tejada A. Desviaciones máximas de las temperaturas permisibles para medicamentos termolábiles. *Ars Pharm*. 2006;47(2):173-83.
3. Cuervas Mons M, Fernández M, Sánchez MT, Maestre MA, Abad E, Salvador A, et al. Posible validez de medicamentos termolábiles fuera de las condiciones de conservación recomendadas por el fabricante. *Farm Hosp*. 2004;28:440-4.
4. Bovaira García MJ, Llorente Fernandez L, de la Rubia Nieto MA, San Miguel Zamora MT. Conservación de Medicamentos Termolábiles. Hospital Universitario "Virgen de la Arrixaca". Murcia: 2004.
5. Portero Alonso A, Pastor Villalba E, Navarro Valdivielso L, Llunch Rodrigo JA. Logística de la Cadena de Frío. *Monografies Sanitàries* 2004;Sèrie E(50):1-48.
6. Feo de la Iglesia F, de Lucas Pérez L, Delicado Gálvez I, Sánchez Mellado B, Pérez Martín JL, Benítez Prudencio JM et al. La cadena de frío. Normas de almacenamiento y administración de vacunas. 2010.
7. Izquierdo Maria R, Barreda Aznar A. El manejo de los medicamentos termolábiles: cadena de frío. *Manual de Farmacia de Atención Primaria*. SEFAP, Almirall; 2006, pp. 413-26.
8. Galindo-Rueda MM, Arocas Casañ V, de la Rubia Nieto A, Muros Ortega M, Mendoza Otero F. Conservación de Medicamentos Termolábiles. Actualización 2010. 2011.
9. Periañez Parraga L, Gómez Lobón A, Gamón Runnenberg I, Seco Melantuche R, Delgado Sánchez O, Puigventós Latorre F. Medicamentos termolábiles. Protocolo de actuación en la rotura de la cadena de frío. *Farm Hosp*. 2011;35(4):190.e1-190.e28.
10. Pérez Menéndez Conde C, Delgado Silveira E, Bermejo Vicedo T, Gómez de Salazar López de Linares ME. Revisión de la estabilidad de los medicamentos termolábiles a temperatura ambiente. *Rev OFIL*. 2004;14(2):55-62.
11. Bajaj S, Singla D, Sakhuja N. Stability Testing of Pharmaceutical Products. *JAPS*. 2012;2(3):129-38.
12. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. *BOE*. 2006;178:28122-65.
13. Zancajo JL. El proceso de evaluación externa de los hospitales para la acreditación de la formación sanitaria especializada. *Rev Calid Asist*. 2004;19:243-9.
14. Cobos Campos R, Salvador Collado P, Gómez Gener A, Boj Borbones M. Estabilidad máxima de los medicamentos termolábiles fuera de nevera. *Farm Hosp*. 2006;30(1):33-43.
15. Cohen V, Jellinek SP, Teperikidis L, Berkovits E, Goldman WM. Room temperature storage of medications labeled for refrigeration. *Am J Health-Syst Pharm*. 2007;64:1711-5.
16. Stability of refrigerated and frozen drugs. *Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter* 2008;24(10):241001.
17. Fichas Técnicas. Centro de Información Online de Medicamentos (CIMA). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Consultado 2013. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>.
18. Información facilitada por el laboratorio fabricante, vía telefónica o por e-mail. 2013.
19. Ammann C. Stability studies needed to define the handling and transport conditions of sensitive pharmaceutical or biotechnological products. *AAPS Pharm Sci Tech*. 2011;12(4):1264-75.
20. Directrices de 7 de marzo de 2013 sobre prácticas correctas de distribución de medicamentos para uso humano (2013/C 68/01). *Diario Oficial de la Unión Europea* 2013 Mar 8;C68-1-C68/14.
21. ICH Expert Working Group. Evaluation for Stability Data Q1E. In: International Conference on Harmonisation of the technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, editor. ICH Harmonised tripartite guideline. 4 ed. 2003, pp. 1-15.
22. Henal P, Sudeendra Bhat R, Balamuralidhara V, Pramod Kumar TM. Comparison of Stability Testing Requirements of ICH with other International Regulatory Agencies. *Pharma Times*. 2011; 43(9):21-4.



ORIGINALES

Análisis de costes del uso de toxina botulínica A en España

F. de Andrés-Nogales¹, A. Morell², J. Aracil³, C. Torres¹, I. Oyagüez¹ y M. A. Casado¹

¹Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia. Madrid. ²Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. ³Allergan S. A. Tres Cantos. Madrid.

Resumen

Objetivo: Estimar el coste de tratamiento de blefarospasmo, distonía cervical (DC), espasticidad del brazo del adulto (EBA) y espasticidad del niño con parálisis cerebral infantil (EPCI) con las presentaciones de neurotoxina botulínica tipo A (NTB-A) en España.

Método: Se calculó el coste anual de tratamiento con NTB-A (€, 2013; PVL oficial publicado aplicando deducciones del RDL 8/2010 y RDL 9/2011), en función de la dosis inicial (di), dosis media (dm) y dosis máxima (dmax) en base a los viales por sesión según fichas técnicas de Botox[®] (100U y 50U), Dysport[®] (500U) y Xeomin[®] (100U), considerando los músculos comunes en cada indicación. Adicionalmente, se calculó el coste considerando la población total de pacientes según prevalencia y la reutilización de viales en más de un paciente.

Resultados: El coste anual/paciente con NTB-A supondría entre 265€ y 2.120€ con un ahorro entre el 10% y 55% según la NTB-A seleccionada. DC y EBA presentarían el mayor coste/paciente. Botox[®] generaría un menor coste en EBA (di/dm) y DC (di) y en blefarospasmo y EPCI (di/dm/dmax). Dysport[®] tiene el menor coste en DC (dmax) y EBA (dmax) y Xeomin[®] en DC (dm). El coste anual por población según prevalencia supone entre 368.392€ y 13.958.836€ según indicación, dosis y NTB-A seleccionada.

Conclusiones: Una selección adecuada de las presentaciones de NTB-A para cada indicación permitiría generar importantes ahorros para el Sistema Nacional de Salud. Botox[®] conseguiría menores costes anuales/paciente frente al resto de NTB-A en 9 de los 12 escenarios considerados.

PALABRAS CLAVE

Análisis de costes; Toxina botulínica A; Blefarospasmo; Espasticidad del brazo del adulto; Espasticidad del niño por parálisis cerebral infantil; Distonía cervical; España

Cost analysis of the use of botulinum toxin type A in Spain

Abstract

Objective: To estimate treatment costs of blepharospasm, cervical dystonia (CD), upper limb spasticity (ULS) and spasticity in children with cerebral palsy (SCCP) with botulinum neurotoxin type A (BoNT-A) in Spain.

Method: Annual BoNT-A treatment costs were calculated (2013 ex-factory price (€) applying RDL 8/2010 and RDL 9/2011 deductions), based on initial dose (id), average dose (ad) and maximum dose (md) according to Summary of Product Characteristics of Botox[®] (100U/50U), Dysport[®] (500U) and Xeomin[®] (100U) and considering the use of complete vials. In addition, annual treatment costs were calculated considering the use of vials in more than one patient and also patient population annual treatment costs based on diseases' prevalence.

Results: Annual BoNT-A treatment costs per patient were estimated at between €265 and €2,120 with savings from 10% to 55% according to the selected BoNT-A. CD and ULS treatment provided the greatest cost per patient. Botox[®] provided greater savings in ULS (id/ad), CD (id), and in blepharospasm and SCCP (id/ad/md). Dysport[®] treatment was less costly in CD (md) and ULS (md), while Xeomin[®] was in CD (ad). Based on the estimated treated population in Spain, the annual treatment costs ranged from €368,392 to €13,958,836 depending on indication, dose and BoNT-A considered.

Conclusions: The appropriate BoNT-A choice would lead to considerable savings for the National Health System. Botox[®] would generate lower costs per patient than other BoNT-A products in 9 out of 12 scenarios considered.

KEYWORDS

Cost analysis; Botulinum toxin type A; Blepharospasm; Upper limb spasticity; Spasticity in children with cerebral palsy; Cervical dystonia; Spain

Farm Hosp. 2014;38(3):193-201

Farm Hosp. 2014;38(3):193-201

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fdeandres@porib.com (Fernando de Andrés-Nogales).

Introducción

La neurotoxina botulínica tipo A (NTB-A) es uno de los serotipos de la neurotoxina producida por bacterias anaerobias, gram positivas, formadoras de esporas del género *Clostridium* como *Clostridium botulinum*¹.

Las toxinas botulínicas se usan clínicamente para el tratamiento de varios trastornos caracterizados por hiperactividad de las terminaciones nerviosas periféricas y por síndromes hipersecretorios. En función del tejido de aplicación, las toxinas botulínicas bloquean la liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas de la unión neuromuscular, y también de glándulas exocrinas y del músculo liso. Este bloqueo es temporal y con el paso del tiempo el axón y la placa neuromuscular recuperan su funcionalidad².

El tratamiento con NTB-A está indicado en trastornos como blefarospasmo, espasmo hemifacial, distonía cervical, espasticidad focal del adulto y espasticidad por parálisis cerebral infantil³. Otras indicaciones autorizadas son el manejo de disfunciones vesicales, hiperhidrosis, distonías focales asociadas y migraña crónica, exclusivas de Botox®, y de espasticidad de la pierna en adultos tras accidente cerebrovascular, exclusiva de Dysport®.

El blefarospasmo, caracterizado por el espasmo involuntario de los músculos perioculares, presenta una prevalencia estimada en 5-10 casos/100.000 habitantes⁴⁻⁶. La distonía cervical, que provoca la postura involuntaria de la cabeza debido a espasmos, sacudidas o temblores involuntarios, presenta una prevalencia media de unos 9 casos/100.000 habitantes⁵⁻⁷. La espasticidad es un trastorno motor que abarca hiperactividad muscular no distribuida regularmente a lo largo de los músculos y a través de las articulaciones, producido tras daños sufridos por el sistema nervioso central, como el ictus. Según la proporción de pacientes supervivientes que tras un ictus inicial presentan espasticidad focal del miembro superior con espasticidad de moderada a severa en la muñeca o dedos susceptibles a ser tratados con NTB-A, se considera una prevalencia de 14,3 casos/100.000 habitantes⁸⁻¹¹. En el caso de la espasticidad por parálisis cerebral infantil, de cada mil nacimientos vivos, 2-3 niños presentan parálisis cerebral infantil, manifestando espasticidad un 80% de éstos¹².

Actualmente se comercializan en España tres medicamentos con NTB-A: Botox® (presentaciones de 50 y 100 unidades), Dysport® (presentación de 500 unidades) y Xeomin® (presentaciones de 50 y 100 unidades)¹³.

Los distintos medicamentos, a pesar de contener el mismo serotipo de toxina botulínica, presentan diferencias en las formulaciones y están asociadas a características de eficacia, duración de la acción y seguridad específicas para cada producto. Debido a estas variaciones, estos medicamentos no son intercambiables entre sí y sus unidades de potencia no son equivalentes por presentar diferentes características fisicoquímicas y farmacológicas³.

La financiación de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud se ha convertido en un desafío para la asistencia sanitaria. La incorporación de innovaciones terapéuticas puede suponer un incremento en el gasto sanitario. Dado que los recursos son limitados, en las decisiones de financiación, además de los criterios de evidencia de efectividad, resulta de utilidad disponer de resultados de estudios de evaluación económica, como los análisis de costes, estudios coste-efectividad y análisis de impacto presupuestario¹⁴.

Este análisis tuvo como objetivo estimar el coste anual por paciente asociado al tratamiento con NTB-A, considerando los tres medicamentos disponibles en España, en las indicaciones que presentan en común.

Método

Se desarrolló un modelo de análisis de costes utilizando Microsoft Excel 2010, para estimar el coste de tratamiento por paciente con NTB-A en España. El horizonte temporal fue de un año de tratamiento y, por tanto, no se aplicó tasa de descuento. El análisis se elaboró desde la perspectiva de la farmacia hospitalaria, considerándose únicamente el coste de adquisición de los medicamentos, sin tener en cuenta otros posibles costes, como el de preparación y/o administración, asumiendo que estos no difieren según la NTB-A utilizada.

Alternativas evaluadas

En este análisis se consideraron los medicamentos con NTB-A disponibles en España (Botox®, Dysport® y Xeomin®) y sus presentaciones comercializadas (Tabla 1).

Las indicaciones consideradas en el análisis se restringieron a indicaciones comunes entre los medicamentos: blefarospasmo, distonía cervical, espasticidad del brazo del adulto, autorizadas en los tres medicamentos, y espasticidad del niño por parálisis cerebral infantil, sólo autorizada en Botox® y Dysport®.

Dado que las distintas NTB-A presentan diferencias respecto a las dosis y a los puntos de administración en el tratamiento del blefarospasmo y la espasticidad del brazo del adulto, para facilitar la comparación entre ellas en las indicaciones mencionadas, se consideraron únicamente los músculos en los que la administración es común para los tres medicamentos. En el tratamiento del blefarospasmo, se consideraron los músculos orbiculares del ojo y en el tratamiento de la espasticidad del brazo del adulto, los músculos flexores profundo y superficial de los dedos y los músculos flexores radial y cubital del carpo (palmar mayor y cubital anterior).

Posología

Las dosis recomendadas y el número anual de administraciones por paciente para cada indicación se establecie-

Tabla 1. Presentaciones de toxina botulínica A comercializadas en España. Precios unitarios

Producto	Unidades por vial/ presentación	PVL envase	Deducción* (7,5% o 15%)	PVL envase (RDL 8/2010, RDL 9/2011)	PVL vial
Botox®	100 U (1 vial)	159,12€	15%	135,25€	135,25€
	100 U (10 viales) EC	1.432,08€	7,5%	1.324,67€	132,47€
	50 U (10 viales) EC	716,04€	7,5%	662,34€	66,23€
Dysport®	500 U (2 viales)	347,27€	15%	295,18€	147,59€
Xeomin®	100 U (1 vial)	159,12€	7,5%	147,19€	147,19€
	100 U (4 viales) EC	572,83€	7,5%	529,87€	132,47€
	50 U (2 viales)	159,12€	7,5%	147,19€	73,60€

EC: Envase clínico, RDL: Real Decreto-ley, PVL: Precio de venta del laboratorio oficial publicado.

*El descuento del RDL para los medicamentos de más de 10 años es el 15%, siendo del 7,5% para el resto.

ron según las fichas técnicas de los tres medicamentos¹³. En la tabla 2, se muestran las dosis y frecuencias de administración consideradas en este análisis.

Debido a la gran variabilidad de posibles posologías en función de la necesidad de cada paciente, en el presente análisis, se optó por establecer tres dosis fijas (dosis inicial, dosis media y dosis máxima). A partir de la dosis inicial y máxima se establecieron los extremos mínimos y máximos del rango de coste de cada tratamiento para cada indicación y medicamento utilizado. Dicho rango comprende, por tanto, cualquier posible coste asociado a las necesidades individuales de cada paciente. Las dosis iniciales se establecieron según lo reflejado en las fichas técnicas, coincidiendo con la dosis o el promedio del rango de dosis recomendado para la primera administración. Las dosis máximas consideradas fueron aquellas correspondientes a la máxima dosis a administrar por sesión expresamente descritas en las fichas técnicas.

La dosis media, se definió con la finalidad de reflejar un coste de tratamiento intermedio comprendido entre las necesidades máximas y mínimas de dosis. Para establecer esta dosis media, se seleccionó la dosis recomendada para la continuación de tratamiento con NTB-A, cuando estaba disponible, o el promedio del intervalo de las dosis utiliza-

das mencionadas en ficha técnica, considerando como límite la dosis mínima y máxima a administrar.

Para el cálculo de las dosis, se consideraron únicamente las dosis utilizadas en la administración en los músculos comunes a los tres medicamentos. Para el tratamiento de blefarospasmo, las dosis se expresaron por ojo tratado, considerando los 5 puntos de administración en el músculo orbicular. En el tratamiento de la distonía cervical con Botox®, de las dosis expresadas en ficha técnica se consideraron aquellas utilizadas en los estudios más recientes, que reflejan dosis más ajustadas al tratamiento habitual. En el tratamiento de la espasticidad del brazo del adulto, se consideraron las dosis correspondientes a la administración en los cuatro músculos comunes a los tres medicamentos. Para esta indicación, entre las dosis expresadas en la ficha técnica de Botox®, se consideraron las dosis recomendadas correspondientes a estos músculos utilizadas en ensayos clínicos controlados. Finalmente, las dosis en espasticidad del niño por parálisis cerebral infantil se establecieron mediante promedio del tratamiento en hemiplejía y diplejía y se expresaron en función del peso del paciente, considerando un peso medio de los pacientes de 25 kg. La frecuencia de administración anual se seleccionó en

Tabla 2. Dosis recomendadas (inicial, media y máxima) y número de sesiones anuales por indicación y presentación comercial de toxina botulínica A

Indicación	Botox®				Dysport®				Xeomin®			
	Dosis inicial	Dosis media	Dosis máxima	Sesiones anuales	Dosis inicial	Dosis media	Dosis máxima	Sesiones anuales	Dosis inicial	Dosis media	Dosis máxima	Sesiones anuales
Blefarospasmo	9,4 U	25 U	50 U	4	40 U	80 U	120 U	4	9,4 U	25 U	50 U	4
Distonía cervical	95 U	240 U	300 U	4	500 U	750 U	1.000 U	4	200 U	200 U	300 U	4
Espasticidad del brazo del adulto	55 U	132,5 U	240 U	4	600 U	650 U	1.000 U	4	170 U	285 U	400 U	4
Espasticidad del niño por parálisis cerebral infantil	125 U	125 U	200 U	2	375 U	500 U	1.000 U	3	-	-	-	-

Tabla 3. Estimación del número de pacientes en España por indicación según prevalencia (proyección de población 2013)

Indicación	Prevalencia	Número de pacientes (proyección 2013)*
Blefarospasmo	– 5-10/100.000 habitantes	3.457
Espasticidad del brazo del adulto	– Ictus al año: 364/100.000 hombres y 169/100.000 mujeres – 74% supervivencia a los 6 meses – 30-40% pacientes con espasticidad a los 3-12 meses tras ictus – 69% de los pacientes con espasticidad focal del miembro superior tras el ictus inicial – 30% de pacientes al año con espasticidad de moderada a severa en la muñeca y/o en los dedos tras un ictus y que son susceptibles de ser tratados con NTB-A	6.586
Espasticidad del niño por PCI	– 2-3/1.000 nacidos vivos con parálisis cerebral infantil – 80% con espasticidad	927
Distonia Cervical	– 9/100.000 habitantes	4.149

NTB-A: Neurotoxina botulínica A.

*Proyección de la población residente en España a 1 de enero de 2013 (46.096.871 habitantes).

función del intervalo aproximado de administración de una nueva dosis, reflejado en las fichas técnicas.

Costes

El cálculo del coste anual de tratamiento por paciente se realizó en función del mínimo número entero de viales necesario para cubrir la dosis a administrar por paciente en cada sesión, sin permitir la reutilización de viales en otros pacientes. Se consideraron las presentaciones de cada dosis disponible que aportaban menor coste por vial y por unidad administrada.

El coste se calculó en base al precio de venta de laboratorio (PVL) de las presentaciones de los medicamentos considerados¹⁵, aplicando las deducciones¹⁶ (7,5% o 15%) correspondientes a los Reales Decreto-ley 8/2010¹⁷ y 9/2011¹⁸. En la tabla 1 se especifican los precios por vial y unidad de cada presentación considerada. Todos los costes incluidos en el análisis se expresaron en euros del año 2013.

Análisis

En el caso base del análisis, se estimaron los costes de las tres toxinas para cada dosis recomendada en cada indicación. Para obtener una visión global de las diferencias de los costes por indicación y del ahorro obtenido con las tres NTB-A comercializadas en conjunto, se obtuvieron las diferencias porcentuales de los costes anuales de tratamiento. La NTB-A de referencia sobre la que se expresaron estas diferencias fue siempre la de menor coste para cada dosis para observarse el ahorro que se generaría utilizando ese medicamento frente a las otras opciones disponibles.

Se realizó un análisis alternativo considerando la optimización de los viales mediante la reutilización de los mismos en más de un paciente, en base al RDL 16/2012¹⁴,

asumiendo la ausencia de pérdidas de unidades de NTB-A de cada vial durante la administración. El coste anual de tratamiento por paciente se calculó a partir del coste por unidad de dosis de cada presentación disponible. Al utilizar más de una presentación, el coste por unidad de dosis considerado fue el promedio de los costes por unidad de dosis de estas presentaciones.

Finalmente, se realizó un análisis poblacional para estimar el coste anual de tratamiento para el total de la población española teniendo en cuenta la prevalencia de las indicaciones. El número de pacientes susceptibles de tratamiento se estimó aplicando la prevalencia de cada indicación a la población residente en España¹⁹ (Tabla 3).

Resultados

En cada indicación, los costes anuales de tratamiento por paciente presentarían diferencias según la presentación utilizada y la dosis recomendada administrada (dosis inicial, media o máxima).

Según las condiciones descritas para el caso base, el coste anual por paciente del tratamiento oscilaría entre 264,93 € y 2.119,47 € (Fig. 1).

Seleccionando como referencia el medicamento con menor coste anual por paciente, se obtendrían diferencias de costes del 10,00% al 55,12%. Botox® sería el medicamento que generaría más ahorro en el tratamiento de blefarospasmo y espasticidad del niño con parálisis cerebral infantil, con diferencias de hasta un 55,12% y 40,16% respectivamente. Además, sería la NTB-A de menor coste a dosis inicial y media en espasticidad del brazo del adulto y a dosis inicial en el tratamiento de la distonía cervical. El tratamiento con Dysport® obtendría mayor ahorro a dosis máximas en distonía cervical y espasticidad del brazo del adulto, con diferencias de hasta un 44,29%. Finalmente,

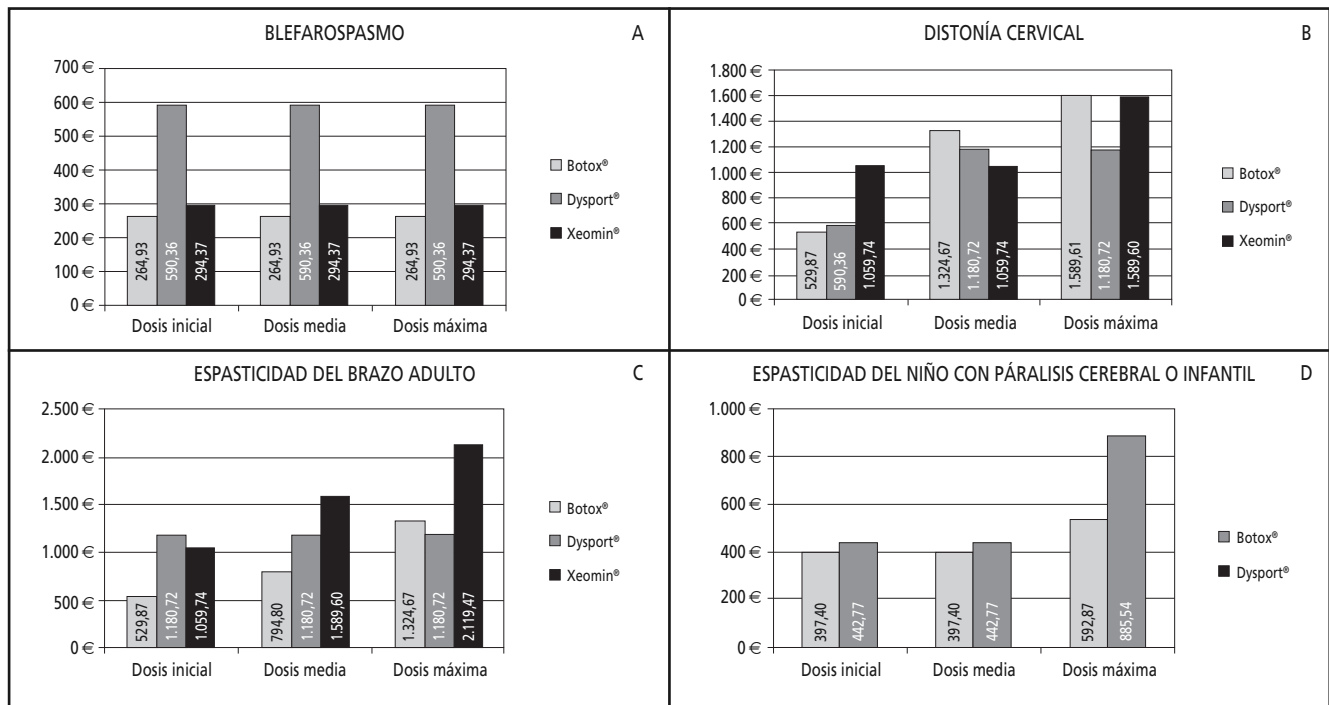


Figura 1. Costes anuales de tratamiento por indicación, dosis recomendada y toxina botulínica A.

Xeomin® sería el medicamento con menor coste en el tratamiento de la distonía cervical a dosis media, con diferencias del 10,25% y 20,00% frente a Dysport® y Botox®, respectivamente (Tabla 4).

Considerando la reutilización de viales, el coste anual de tratamiento con NTB-A por paciente estaría comprendido entre 47,23 € y 2.237,22 €. Los costes por indicación, dosis y NTB-A se representan en la tabla 5.

Considerando la población de pacientes estimada en función de los datos de prevalencia de las indicaciones, el tratamiento anual con NTB-A por población de

pacientes supondría un coste estimado de entre 368.391,84 € y 13.958.836,01 €. Cuando existe la posibilidad de reutilizar los viales de NTB-A, los costes de tratamiento anual para el total de la población de pacientes en estas indicaciones comprenderían un rango de 163.269,69 € a 14.734.353,97 €. La indicación que generaría mayor coste anual de tratamiento debido a su mayor prevalencia corresponde a la espasticidad del brazo del adulto. En la tabla 6, se especifican en detalle los costes anuales de tratamiento según la dosis y NTB-A utilizada para cada una de las indicaciones.

Tabla 4. Diferencias de coste anual por paciente del tratamiento con toxina botulínica A según la opción de menor coste

Indicación	NTB-A de menor coste	Diferencias de coste anual de tratamiento según la opción de menor coste (sin reutilización de viales)		
		Dosis inicial	Dosis media	Dosis máxima
Blefarospasmo	NTB-A de menor coste	Botox® = 264,93 € vs Dysport® (-55,12%) vs Xeomin® (-10,00%)	Botox® = 264,93 € vs Dysport® (-55,12%) vs Xeomin® (-10,00%)	Botox® = 264,93 € vs Dysport® (-55,12%) vs Xeomin® (-10,00%)
Distonía cervical	NTB-A de menor coste	Botox® = 529,87 € vs Dysport® (-10,25%) vs Xeomin® (-50,00%)	Xeomin® = 1.059,74 € vs Dysport® (-10,25%) vs Botox® (-20,00%)	Dysport® = 1.180,72 € vs Botox® (-25,72%) vs Xeomin® (-25,72%)
Espasticidad del brazo del adulto	NTB-A de menor coste	Botox® = 529,87 € vs Dysport® (-55,12%) vs Xeomin® (-50,00%)	Botox® = 794,80 € vs Dysport® (-32,68%) vs Xeomin® (-50,00%)	Dysport® = 1.180,72 € vs Xeomin® (-25,72%) vs Botox® (-25,72%)
Espasticidad del niño con parálisis cerebral infantil	NTB-A de menor coste	Botox® = 397,40 € vs Dysport® (-10,25%)	Botox® = 397,40 € vs Dysport® (-10,25%)	Botox® = 529,87 € vs Dysport® (-40,16%)

Tabla 5. Coste anual por paciente del tratamiento con toxina botulínica A según indicación (reutilización de viales)

	Coste anual de tratamiento por paciente (con reutilización de viales)		
	Dosis inicial	Dosis media	Dosis máxima
<i>Blefarospasmo</i>			
Botox®	49,81 €	132,47 €	264,93 €
Dysport®	47,23 €	94,46 €	141,69 €
Xeomin®	52,57 €	139,83 €	279,65 €
<i>Distonía cervical</i>			
Botox®	503,38 €	1.271,69 €	1.589,61 €
Dysport®	590,36 €	885,54 €	1.180,72 €
Xeomin®	1.118,61 €	1.118,61 €	1.677,92 €
<i>Espasticidad del brazo del adulto</i>			
Botox®	291,43 €	702,08 €	1.271,69 €
Dysport®	708,43 €	767,47 €	1.180,72 €
Xeomin®	950,82 €	1.594,02 €	2.237,22 €
<i>Espasticidad del niño por parálisis cerebral infantil*</i>			
Botox®	331,17 €	331,17 €	529,87 €
Dysport®	332,08 €	442,77 €	885,54 €

*Indicación autorizada solo en Botox® y Dysport®.

Tabla 6. Coste anual del tratamiento por población de pacientes en España según indicación (proyección año 2013)

€ (año 2013)	Coste anual de tratamiento por población de pacientes (sin reutilización de viales)			Coste anual de tratamiento por población de pacientes (con reutilización de viales)		
	Dosis inicial	Dosis media	Dosis máxima	Dosis inicial	Dosis media	Dosis máxima
<i>Blefarospasmo</i>						
Botox®	915.879,60 €	915.879,60 €	915.879,60 €	172.185,37 €	457.939,80 €	915.879,60 €
Dysport®	2.040.871,06 €	2.040.871,06 €	2.040.871,06 €	163.269,69 €	326.539,37 €	489.809,06 €
Xeomin®	1.017.644,00 €	1.017.644,00 €	1.017.644,00 €	181.750,92 €	483.380,10 €	966.760,20 €
<i>Distonía cervical</i>						
Botox®	2.198.428,97 €	5.496.072,43 €	6.595.286,91 €	2.088.507,52 €	5.276.229,53 €	6.595.286,91 €
Dysport®	2.449.399,49 €	4.898.798,98 €	4.898.798,98 €	2.449.399,49 €	3.674.099,24 €	4.898.798,98 €
Xeomin®	4.396.842,59 €	4.396.842,59 €	6.595.263,88 €	4.641.120,15 €	4.641.120,15 €	6.961.680,23 €
<i>Espasticidad del brazo del adulto</i>						
Botox®	3.489.721,19 €	5.234.581,78 €	8.724.302,96 €	1.919.346,65 €	4.623.880,57 €	8.375.330,85 €
Dysport®	7.776.208,75 €	7.776.208,75 €	7.776.208,75 €	4.665.725,25 €	5.054.535,69 €	7.776.208,75 €
Xeomin®	6.979.418,00 €	10.469.127,00 €	13.958.836,01 €	6.262.100,44 €	10.498.227,20 €	14.734.353,97 €
<i>Espasticidad del niño por parálisis cerebral infantil*</i>						
Botox®	368.391,84 €	368.391,84 €	491.189,12 €	306.993,20 €	306.993,20 €	491.189,12 €
Dysport®	410.447,09 €	410.447,09 €	820.894,19 €	307.835,32 €	410.447,09 €	820.894,19 €

*Indicación autorizada solo en Botox® y Dysport®.

Discusión

El tratamiento terapéutico con NTB-A en España, a pesar de no suponer un importante gasto por paciente para el Sistema Nacional de Salud, presenta margen suficiente para permitir la generación de ahorros. Según la

opción terapéutica seleccionada, los ahorros generados serían especialmente relevantes, oscilando entre el 10% y el 55%. La reutilización de los viales podría aumentar esas diferencias de costes.

La disponibilidad de estudios de evaluación económica del tratamiento con NTB-A en España es limitada y las

comparaciones con otros estudios realizados resultan difíciles por diferencias en la metodología, años de referencia y país de realización.

Recientemente, se ha publicado un análisis de impacto presupuestario del uso de NTB-A en España²⁰, que analizaba la repercusión en el presupuesto del Sistema Nacional de Salud de un incremento de prescripción de Dysport® según datos de prevalencia y la estimación de las cuotas de mercado para los años 2012-2015. A pesar de ser un análisis de impacto presupuestario, este trabajo proporciona datos del coste anual por tratamiento calculado para las mismas indicaciones que las consideradas en el presente análisis. El coste anual de tratamiento por paciente, calculado con el PVL-IVA para el año 2012, osciló entre 422€ y 2.449€. La distinta metodología utilizada impide la comparación directa de los resultados, ya que las presentaciones consideradas, la selección de las dosis recomendadas y los datos de prevalencia utilizados difieren en ambos análisis²⁰.

A nivel europeo, se identificaron tres estudios²¹⁻²³ con datos de costes del manejo y tratamiento con NTB-A. En Alemania, el coste del manejo de los pacientes con parálisis cerebral infantil se estimó en 16.665 € anuales (año 2001/2002), de los cuales 808,40 € correspondieron al tratamiento con NTB-A²¹. Una revisión sobre el valor farmacoeconómico y farmacoterapéutico del tratamiento con NTB-A de la distonía focal reveló un coste anual por paciente de entre 347 € y 3.633 € (Países Bajos, año 2009)²². En un estudio de coste-efectividad realizado en Francia, los resultados mostraron unos costes por sesión de tratamiento, con Botox® y Dysport® respectivamente, de 112 € y 95 € para blefarospasmo, 243 € y 369 € para espasticidad del miembro superior y 289 € para distonía cervical en el tratamiento con Dysport® (año 2010)²³.

La interpretación de los resultados obtenidos debe hacerse con cautela y entenderse como una aproximación a los costes de tratamiento con NTB-A, dado que el presente análisis no está exento de limitaciones. Teniendo en cuenta la gestión de la adquisición de medicamentos en los centros hospitalarios, estos resultados podrían no reflejar la situación actual debido a la posible existencia de descuentos adicionales en la compra de estos medicamentos.

En ciertas indicaciones, se consideraron los músculos donde la administración de las dosis es común para los tres medicamentos. En el tratamiento del blefarospasmo, esta consideración se debe a que el resto de zonas de aplicación distintas a los músculos orbiculares sólo se administran en caso de que esta patología interfiera en la visión. Además, estas zonas y puntos de administración pueden variar según las necesidades del paciente y la NTB-A utilizada¹³. El tratamiento de la espasticidad del brazo del adulto requirió también una aproximación considerando los músculos comunes. En este caso, los tres medicamentos difieren ampliamente en los músculos donde es posible aplicar la toxina. Además, en el tratamiento con Xeomin®, la suma de las dosis indicadas a administrar en cada uno

de los músculos supera la dosis máxima permitida en la ficha técnica. La selección de los músculos comunes entre toxinas permitió no sobrepasar esta dosis máxima¹³.

La selección de dosis y frecuencia de administración de NTB-A, estableciendo dosis e intervalos de administración fijos según lo indicado en las fichas técnicas, puede no resultar un reflejo de la práctica clínica habitual, debido a la variabilidad en función de las necesidades del paciente y su respuesta al tratamiento¹³. Los resultados de coste anual estimados, se verían afectados por la utilización de valores alternativos a los empleados en el caso base. En ausencia, en conocimiento de los autores, de publicaciones con información de uso en práctica clínica de las NTB-A consideradas que pudiera ser empleada en el presente análisis, los autores recurrieron a las fichas técnicas con la finalidad de obtener datos homogéneos y referenciables. De la situación planteada se deduce fácilmente el interés de considerar la realización de estudios observacionales prospectivos que reflejen adecuadamente las necesidades de NTB-A en los pacientes en práctica clínica.

Las estimaciones de coste de tratamiento en base a la población prevalente de cada indicación, se realizaron asumiendo tratamiento con NTB-A en la totalidad de los pacientes. Sin embargo, es probable que no todos los pacientes susceptibles de tratamiento en cada indicación reciban finalmente dicho tratamiento, lo que se traduciría en una reducción de los costes totales estimados en cada una de las indicaciones.

A pesar de existir publicaciones que sugieren una posible correlación entre las dosis de los distintos medicamentos con NTB-A²⁴, estos no son equivalentes, ya que, aunque deriven de la misma sustancia activa biológica, fueron desarrolladas independientemente a partir de cepas únicas de *Clostridium botulinum*, usando diferentes métodos de fabricación. De hecho, presentan propiedades farmacodinámicas y fisicoquímicas únicas que impiden su comparación al aportar diferentes perfiles de eficacia y seguridad³. Así mismo, el ensayo de determinación de potencia utilizado, ensayo DL50 en ratones, no permite hacer comparaciones debido a diferencias en los productos y en los métodos utilizados en el ensayo²⁵. Por ello, las unidades de potencia en las que se expresan sus dosis son específicas para cada medicamento y no pueden compararse ni convertirse unas unidades en otras. Esta falta de bioequivalencia queda expresamente reflejada en las fichas técnicas¹³.

La no reutilización de viales está indicada en las fichas técnicas¹³ así como por recomendaciones de no utilizar viales de un solo uso para múltiples pacientes²⁶. Esto se justificaría con la finalidad de obtener una mayor garantía en el mantenimiento de las condiciones de conservación y asepsia que requieren los productos y por el mayor riesgo de problemas de seguridad que podría conllevar la utilización de un vial para más de un paciente. Sin embargo, conociendo la actual situación económica y la necesidad de una optimización del gasto farmacéutico y sanitario en general y considerando el cumplimiento de los estándares

de seguridad en técnicas de inyección se podría mantener la seguridad de los pacientes, es frecuente la tendencia al aprovechamiento máximo de los viales mediante la agrupación de los pacientes para su cita en un mismo día de administración de NTB-A y permitir la utilización de un mismo vial en varios pacientes²⁷. Sin embargo, debe recordarse que esta práctica no está respaldada en las fichas técnicas actuales.

Cuando se permite la reutilización de viales, el coste de tratamiento en ciertos escenarios es mayor que en el caso base, cuando no se reutilizan. Esto es debido a que, en este análisis, el precio por unidad de dosis considerado corresponde al promedio de los precios por unidad de las presentaciones utilizadas, evitando limitar el análisis a una sola presentación por NTB-A. Por ello, en el caso base el coste será menor cuando las dosis necesarias a administrar correspondan a un número completo de viales, al considerar sus presentaciones de menor coste. Si se considerara únicamente el menor precio por unidad de dosis de cada NTB-A, no habría cambios en las NTB-A que presentan el menor coste de tratamiento, pero este coste siempre sería inferior o igual al obtenido en el caso base.

Como contrapartida a las limitaciones, cabe mencionar que el presente modelo de análisis de costes aporta la fortaleza de una gran versatilidad, permitiendo la combinación de diferentes presentaciones de los medicamentos con NTB-A disponibles y su utilización con varias posologías diferentes. Esta característica permite cubrir una gran amplitud de escenarios y aportar mayor información sobre los costes farmacológicos asociados al tratamiento de estas indicaciones.

El presente análisis aporta un mayor conocimiento del coste de los tratamientos y resulta de utilidad para los agentes decisores en la selección de las NTB-A más adecuadas para su inclusión dentro de las Guías Farmacoterapéuticas, considerando las indicaciones más prevalentes y el número de indicaciones autorizadas dentro de la selección de NTB-A disponibles. Los resultados obtenidos en el escenario en el que se permite la reutilización de viales permiten además ajustar los resultados de costes adaptándose a la realidad de muchos centros sanitarios españoles. Así mismo, la presentación de los costes a nivel poblacional, en función de la prevalencia de las indicaciones, aporta datos relevantes en el gasto global que el uso terapéutico de NTB-A podría suponer para el Sistema Nacional de Salud.

Conclusión

Los resultados obtenidos en el presente análisis evidencian la necesidad de seleccionar la NTB-A más adecuada para el tratamiento de cada paciente individualizado en función de la patología y los requerimientos de dosis. De acuerdo con los resultados obtenidos, la selección de la presentación de NTB-A permitiría generar un ahorro superior al 40% en todas las indicaciones llegando hasta el 55%, en función de la dosis y presentación seleccionada,

siendo Botox® el medicamento con NTB-A que presenta el mayor ahorro en la mayoría de las dosis e indicaciones. Cuando se permite la reutilización de viales, en base a la aplicación del RDL 16/2012¹⁴, Botox® y Dysport® presentan los mayores ahorros favoreciéndose este ahorro en ciertas indicaciones y dosis. El coste farmacológico por indicación que el uso de NTB-A podría generar en España anualmente en función de la prevalencia comprendería desde los 163.269,69 € hasta superar los 14,7 millones de euros, según la indicación y utilización de los viales.

Agradecimientos

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

Bibliografía

1. Wheeler A, Smith HS. Botulinum toxins: Mechanisms of action, antinociception and clinical applications. *Toxicology*. 2013;306C:124-146.
2. Tighe AP, Schiavo G. Botulinum neurotoxins: Mechanism of action. *Toxicon* (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2012.11.011>
3. Wenzel R, Jones D, Borrego JA. Comparing two botulinum toxin type A formulations using manufacturers' product summaries. *J Clin Pharm Ther*. 2007;32(4):387-402.
4. Defazio G, Livrea P. Epidemiology of primary blepharospasm. *Mov Disord*. 2002;17(1):7-12.
5. Duarte J, Mendoza A, García MT. Epidemiología de la distonía primaria. *Rev Neurol*. 1999;29(9):884-6.
6. García-Ruiz PJ, Martínez-Castrillo JC, Burguera JA, Mendoza A, Sesar A, Linazasoro G et al. Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento de la Sociedad Española de Neurología. *Distonía: Guía de práctica clínica*. *Neurol Supl*. 2007;3(6):1-64
7. Benecke R, Moore P, Dressler D, Naumann M. Cervical and axial dystonia. In: Moore P, Naumann M (editores) *Handbook of botulinum toxin treatment* Blackwell Publishing Company, Oxford, UK, 2003, pp. 158-94.
8. Medrano Alberto MJ, Boix Martínez R, Cerrato Crespán E, Ramírez Santa-Pau M. Incidencia y Prevalencia de Cardiopatía Isquémica y Enfermedad Cerebrovascular en España. *Rev Esp Salud Publica*. 2006;80(1):5-15.
9. Alvarez Sabin J, Alonso de Leciana M, Gállego J, Gil-Peralta A, Casado I, Castillo J et al. Grupo de Estudio de las Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Plan de atención sanitaria al ictus. *Neurología*. 2006;21(10):717-26.
10. Nakayama H, Jørgensen HS, Raaschou HO, Olsen TS. Recovery of upper extremity function in stroke patients: the Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil*. 1994;75(4):394-8.
11. Spasticity in Adults; management using botulinum toxin (2009). UK Royal College of Physicians. National Guidelines. Disponible en: <http://www.rcplondon.ac.uk/sites/default/files/documents/spasticity-in-adults-management-botulinum-toxin.pdf> (Acceso 29 Abril 2013)
12. Vivancos-Matellano F, Pascual-Pascual SI, Nardi-Villardaga J, Miquel-Rodríguez F, de Miguel-León I, Martínez-Garre MC et al. Grupo Español de Espasticidad. Guía del tratamiento integral de la espasticidad. *Rev Neurol*. 2007;45(6):365-75.
13. Fichas técnicas de Botox®, Dysport® y Xeomin®. Centro de Información Online de Medicamentos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>. (Acceso 29 de abril de 2013).

14. Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. BOE de 24 de Abril de 2012:98. Disponible en URL: <http://www.boe.es/buscar/pdf/2012/BOE-A-2012-5403-consolidado.pdf> (acceso 26 marzo 2013).
15. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Medicamentos. Consejo Plus 2013. Madrid. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/> (Acceso 20 de marzo de 2013)
16. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Relación informativa de medicamentos afectados por las deducciones establecidas en el Real Decreto Ley 8/2010 de 20 de Mayo por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público (Abril 2013). Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/deduccionesAbr2013.pdf>. (Acceso 29 de abril de 2013).
17. Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. BOE de 24 de Mayo 2010:126. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2010/05/24/pdfs/BOE-A-2010-8228.pdf> (Acceso 20 de marzo de 2013).
18. Real Decreto-ley 9/2011, de 19 de agosto, de medidas para la mejora de la calidad y cohesión del sistema nacional de salud, de contribución a la consolidación fiscal, y de elevación del importe máximo de los avales del Estado para 2011. BOE de 20 de Agosto de 2011:200. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2011/08/20/pdfs/BOE-A-2011-14021.pdf> (acceso 20 de marzo de 2013).
19. Población residente en España a 1 de enero, por sexo, edad y año. Año 2013. Proyecciones de población a corto plazo. Serie 2012-2022 (Actualizado 04 diciembre 2012). Disponible en: www.ine.es. (Acceso 29 abril 2013).
20. Tapias G, Ilgrande A, Espinós B. Análisis de impacto presupuestario del uso de la toxina botulínica tipo A (TBA) en el Sistema Nacional de Salud en España. *Pharmacoecon Span Res Artic*. 2013;10(4):119-29.
21. Ruiz FJ, Guest JF, Lehmann A, Davie AM, Güttler K, Schlüter O et al. Costs and consequences of botulinum toxin type A use. Management of children with cerebral palsy in Germany. *Eur J Health Econ*. 2004;5(3):227-35.
22. Zoons E, Dijkgraaf MG, Dijk JM, van Schaik IN, Tijssen MA. Botulinum toxin as treatment for focal dystonia: a systematic review of the pharmacotherapeutic and pharmacoeconomic value. *J Neurol*. 2012; 259(12):2519-26.
23. Burbaud P, Ducerf C, Cugy E, Dubos JL, Muller F, Guehl D et al. Botulinum toxin treatment in neurological practice: how much does it really cost? A prospective cost-effectiveness study. *J Neurol*. 2011; 258(9):1670-5.
24. Sampaio C, Costa J, Ferreira JJ. Clinical comparability of marketed formulations of botulinum toxin. *Movement Disorders*. 2004;19 (Suppl. 8):129-36.
25. Sesardic D, Leung T, Gaines Das R. Role for standards in assays of botulinum toxins: international collaborative study of three preparations of botulinum type A toxin. *Biologicals*. 2003;31(4):265-76.
26. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L; Health Care Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control*. 2007;35(10 Suppl. 2):S65-164.
27. Liu A, Carruthers A, Cohen JL, Coleman WP 3rd, Dover JS, Hanke CW et al. Recommendations and current practices for the reconstitution and storage of botulinum toxin type A. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(3):373-8.



ORIGINALES

Diseño de una matriz de riesgo para la valoración de los preparados estériles en los centros sanitarios

A. M.^a Martín de Rosales Cabrera¹, C. López Cabezas² y P. García Salom³

¹Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid. Grupo de Trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. ²Servicio de Farmacia. Hospital Clínic. Grupo de Trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Barcelona. España. ³Hospital Vega Baja. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Orihuela. Alicante. España.

Resumen

Objetivo: Diseñar una matriz que permita la clasificación de los preparados estériles que se elaboran en el hospital en diferentes niveles de riesgo.

Material y métodos: i) Revisión bibliográfica y lectura crítica del modelo propuesto por la resolución europea CM/ResAp(2011)1, ii) Identificación de los riesgos asociados al proceso de elaboración, mediante metodología AMFE (Análisis Modal de Fallos y Efectos), iii) estimación de la gravedad asociada a los riesgos detectados. Tras probar inicialmente un modelo de puntuación numérica, se modificó la matriz a una clasificación alfabética, graduando cada criterio de la A a la D. Cada preparación evaluada obtiene una combinación de 6 letras, que lleva a tres posibles niveles de riesgo: bajo, medio y alto. Este modelo presentó menor dificultad a la hora de asignar riesgos, así como mayor reproducibilidad.

Resultados: El modelo final diseñado analiza 6 criterios: proceso de preparación, vía de administración, perfil de seguridad del medicamento, cantidad preparada, distribución y susceptibilidad de contaminación microbiológica. El nivel de riesgo obtenido condicionará los requerimientos de la zona de elaboración, plazo de validez y las condiciones de conservación.

Conclusiones: El modelo de matriz propuesta puede ayudar a las instituciones sanitarias a discernir el riesgo de las preparaciones estériles que se realizan, aportando información sobre el plazo de validez aceptable en función de las condiciones de conservación y el lugar de fabricación. Su aplicación conllevará un incremento en la seguridad de este proceso, a la vez que puede ayudar a la planificación y distribución de recursos.

Design of a risk matrix to assess sterile formulations at health care facilities

Abstract

Objective: To design a matrix allowing classifying sterile formulations prepared at the hospital with different risk levels.

Material and methods: i) Literature search and critical appraisal of the model proposed by the European Resolution CM/ResAp (2011)¹, ii) Identification of the risk associated to the elaboration process by means of the AMFE methodology (Modal Analysis of Failures and Effects), iii) estimation of the severity associated to the risks detected. After initially trying a model of numeric scoring, the classification matrix was changed to an alphabetical classification, grading each criterion from A to D. Each preparation assessed is given a 6-letter combination with three possible risk levels: low, intermediate, and high. This model was easier for risk assignment, and more reproducible.

Results: The final model designed analyzes 6 criteria: formulation process, administration route, the drug's safety profile, amount prepared, distribution, and susceptibility for microbiological contamination. The risk level obtained will condition the requirements of the formulation area, validity time, and storing conditions.

Conclusions: The matrix model proposed may help health care institutions to better assess the risk of sterile formulations prepared, and provides information about the acceptable validity time according to the storing conditions and the manufacturing area. Its use will increase the safety level of this procedure as well as help in resources planning and distribution.

PALABRAS CLAVE

Preparación de medicamentos; Análisis de riesgo; Matriz de riesgo; Preparación aseptica; Medicamentos estériles; Calidad; Seguridad en el paciente

KEYWORDS

Drug preparation; Risk analysis; Risk matrix; Aseptic preparation; Sterile medications; Quality; Patient's safety

Farm Hosp. 2014;38(3):202-210

Farm Hosp. 2014;38(3):202-210

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ammartinr@fhalcorcon.es (Ana María Martín de Rosales Cabrera).

Introducción

La mayoría de los medicamentos estériles comercializados hoy en día que se administran por vía parenteral no se presentan listos para administrar y, por tanto, necesitan una manipulación previa a la administración¹. Además, con frecuencia no existen en el mercado medicamentos comercializados en la forma requerida para cubrir las necesidades de los pacientes, por lo que es necesaria una elaboración a partir de principios activos o una manipulación de productos comercializados fuera de las especificaciones de ficha técnica.

La preparación de medicamentos estériles, que incluye todas las operaciones de reconstitución, dosificación, mezclado, dilución, identificación y acondicionamiento, debe realizarse de conformidad con un sistema apropiado de garantía de calidad, como se indica en las Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos (GMPs), aplicando la gestión de riesgos para la calidad². Una gestión de riesgos para la calidad eficaz puede facilitar la toma de mejores decisiones y más informadas, proporciona a las autoridades una mayor garantía sobre la capacidad de una organización para tratar potenciales riesgos, y puede facilitar a todas las partes implicadas una mejor utilización de los recursos. Así pues, el análisis sistemático de riesgos, entendido como la estimación del riesgo asociado con los peligros identificados, debe formar parte de los procedimientos de gestión de calidad también en los centros sanitarios.

Los medicamentos inyectables están más frecuentemente asociados a errores de medicación, por su mayor potencial de daño grave en el paciente y el riesgo de contaminación microbiológica durante su manipulación³. Por este motivo, numerosos documentos de consenso y guías de calidad en el ámbito sanitario internacional, recomiendan desde hace años que la preparación de los medicamentos estériles parenterales se realice siempre de forma centralizada en el servicio de farmacia y se entreguen listos para administrar^{4,5,6}.

En esta línea, la resolución europea CM/ResAp(2011)1 *sobre los requerimientos de calidad y seguridad para los medicamentos preparados en los servicios de farmacia para cubrir las necesidades especiales de los pacientes*⁷ publicada en enero de 2011 por el Consejo de Europa, reconoce que la elaboración de medicamentos en las farmacias es indispensable para cubrir las necesidades individuales de los pacientes; por otra parte, afirma que la seguridad del paciente y la consecución del objetivo terapéutico requieren que los medicamentos preparados reúnan criterios específicos de calidad, seguridad y valor añadido. En su capítulo 9, la resolución recomienda que todos los procesos de preparación previa a la administración se centralicen en áreas controladas de los servicios de farmacia y se entreguen listos para su administración.

Sin embargo, en Europa esta práctica no está muy extendida, y la mayoría de los medicamentos inyectables se continúan preparando en las plantas de hospitalización. La limitada capacidad de los servicios de farmacia para preparar todos los medicamentos obliga a una gestión eficiente de los recursos y del tiempo para priorizar qué productos de mayor riesgo deben ser preparados en las unidades centralizadas de forma prioritaria.

La propia resolución propone un modelo de análisis de riesgo a modo de borrador que evalúa y clasifica las preparaciones en función de la forma farmacéutica y la vía de administración, la cantidad a preparar, el efecto farmacológico del principio activo, el proceso de preparación y la distribución dentro o fuera del hospital. Esta matriz clasifica las preparaciones en dos niveles de riesgo únicamente:

- Riesgo alto: preparaciones que deben realizarse siempre de forma centralizada en los servicios de farmacia cumpliendo las GMP de la industria como estándar de calidad.
- Riesgo bajo: preparaciones que pueden realizarse en los servicios de farmacia o en las unidades de hospitalización, cumpliendo como estándar de calidad las PIC/s *guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments* (GPP)⁸.

Este modelo propuesto es poco reproducible en el ámbito de la práctica asistencial, pero la resolución permite la utilización de otras herramientas validadas e insta a la adaptación y modificación por parte de profesionales sanitarios expertos en el tema, en coordinación con las autoridades sanitarias de cada país, para transformar el modelo en una herramienta más precisa.

El farmacéutico de hospital es el profesional responsable de garantizar que se cumplen los requerimientos de calidad durante todo el proceso de preparación, teniendo en cuenta los riesgos asociados al medicamento, al área de elaboración, al paciente y los sistemas empleados para la preparación. Por este motivo, el grupo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria decidió trabajar en el proyecto de diseñar una matriz de riesgo para la valoración de las preparaciones estériles realizadas en el hospital, que se adaptase a nuestra práctica profesional diaria, basándose en los conceptos fundamentales propuestos en la resolución, y teniendo en cuenta otros modelos de riesgo y recomendaciones ya publicadas.

El objetivo es diseñar una matriz que permita la clasificación de los preparados estériles en diferentes niveles de riesgo, y que sirva como herramienta para la toma de decisiones en cuanto a los requerimientos de calidad necesarios para su elaboración, así como para determinar su plazo de validez.

Material y método

Revisión bibliográfica y lectura crítica

Los autores llevaron a cabo una revisión bibliográfica de las recomendaciones publicadas acerca de la preparación de medicamentos estériles previa a la administración al paciente. Entre las fuentes consultadas destacan: el capítulo USP 797 sobre preparaciones estériles de la farmacopea americana⁸, las PICs *guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments*⁹, el documento *Guía de reconstitución de medicamentos en establecimientos sanitarios*, aún en revisión por el grupo de trabajo de la European Association of Hospital Pharmacy (EAHP) y el European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM)¹⁰, y las GMP holandesas para las preparaciones en farmacia hospitalaria¹¹. Además, se llevó a cabo una búsqueda en la base de datos Pubmed de los artículos más relevantes y recientes que trataran este tema¹²⁻¹⁴.

Valoración de los riesgos del proceso

Para la valoración de todos los posibles riesgos asociados al proceso de preparación de medicamentos estériles, se adaptó la metodología AMFE (Análisis Modal de Fallos y Efectos). El AMFE se basa en el conocimiento del producto y del proceso, identificando los elementos del sistema que lo hacen vulnerable. Los datos y resultados del AMFE pueden utilizarse como base para orientar la utilización de recursos¹⁵.

Se formó un equipo de trabajo que realizó varias sesiones de *brainstorming* para tratar de discernir el máximo

número posible de riesgos potenciales asociados a cada componente del proceso. La figura 1 muestra el esquema de criterios y los riesgos potenciales detectados.

Posteriormente, se valoró cualitativamente la potencial gravedad de cada uno de los riesgos en función de la gravedad de las consecuencias sobre el paciente en caso de producirse un error asociado a un determinado riesgo, de acuerdo a las referencias bibliográficas revisadas. Esta clasificación se utilizó para distribuir los ítems en la matriz según nivel de riesgo y poder asignar una puntuación numérica que fuese reproducible. En la tabla 1 se muestra un desglose de ejemplos del criterio "Riesgo asociado al principio activo" que surgió durante las sesiones de trabajo para poder definir una puntuación correcta.

Diseño de la matriz de riesgo y validación inicial del modelo numérico

Inicialmente, siguiendo el modelo propuesto por la resolución europea, se probó un modelo de puntuación numérica, en el que el riesgo resultante se obtenía de la multiplicación de todos los ítems. Se optó por añadir un nivel de riesgo más (bajo, medio y alto), adaptando los conceptos de zona de preparación y uso inmediato propuestos en la USP. La asignación de límites numéricos presentó gran dificultad; especialmente, en conceptos como la actividad del principio activo o la dificultad asociada al proceso de preparación, debido a la gran variabilidad de opciones.

Para validar este modelo inicial, 7 hospitales evaluaron 15 preparaciones estériles de uso frecuente. Se recogieron un total de 84 evaluaciones (38,2% se clasificaron como de riesgo bajo, 29,2% de riesgo medio y 32,6%

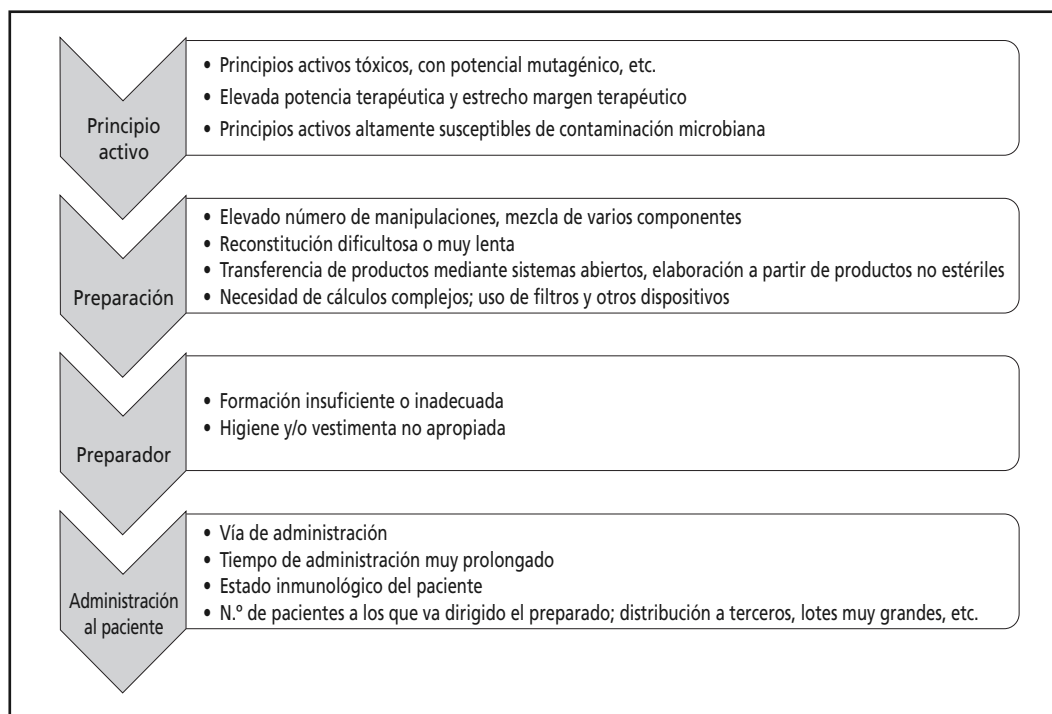


Figura 1. AMFE. Riesgos identificados en el proceso de elaboración de preparados estériles.

Tabla 1. Desglose de ejemplos para la puntuación del criterio *Riesgo asociado al principio activo tras brainstorming*

Riesgo asociado al principio activo	Ejemplos	Puntuación
– Principios activos con alto potencial tóxico, mortal, corrosivo, con potencial mutagénico, carcinogénico.	– Citostáticos. – Microorganismos con capacidad infectiva.	4
– Medicamentos de alto riesgo clasificados por ISMP: Estrecho margen terapéutico, medicamentos con alta incidencia de RAMs relacionadas con la administración. – Medicamentos de ensayo clínico o de especial control.	– Agentes de contraste IV – Agentes inotrópicos IV (ej. digoxina, milrinona) – Agonistas adrenérgicos IV (ej. ADRENalina, DOPamina, noradrenalina) – Anestésicos generales inhalados e IV (ej. ketamina, propofol) – Antagonistas adrenérgicos IV (ej. esmolol, labetalol) – Antiagregantes plaquetarios IV (ej. abciximab, eptifibatida, tirofiban) – Bloqueantes neuromusculares (ej. suxametonio, rocuronio, vecuronio) – Medicamentos para sedación moderada IV (ej. midazolam, dexmedetomidina) – Medicamentos que tienen presentación convencional y en liposomas (ej. anfotericina B) – Insulinas IV – Opiáceos – Antiarrítmicos IV y anestésicos locales (ej. amiodarona, lidocaína) – Soluciones cardioplégicas. – Trombolíticos (ej. alteplasa, tenecteplasa) – Soluciones hipertónicas Sodio, glucosa. – Soluciones para diálisis (peritoneal y hemodiálisis) – Heparina y otros anticoagulantes parenterales (ej., antitrombina III, heparina sódica, enoxaparina, fondaparinux, lepirudina) – Nitroprusiato sódico IV – Oxitocina IV – Prometazina IV – Sulfato de magnesio IV – Tintura de opio – Vasopresina – Epoprostenol IV – Fosfato potásico IV 2	2
– Sustancias con actividad farmacológica moderada, sin potencial tóxico, amplio margen terapéutico y baja incidencia de efectos adversos relacionados con la administración.	– Resto de medicamentos	1

de riesgo alto). Además de la dificultad de asignar los límites numéricos entre diferentes niveles de riesgo, se observó bastante variabilidad interhospital en las respuestas de las preparaciones estériles de igual composición, por lo que se decidió abandonar la puntuación numérica y adoptar una clasificación alfabética más dirigida, que permitiese una mayor homogeneidad en los resultados, sin perder la capacidad de la matriz para evaluar cada criterio.

A cada criterio de decisión se le asigna un factor alfabético de graduación del riesgo que va desde la A a la D, siendo éste el valor de mayor riesgo, reservado para aquellas preparaciones en las que la posibilidad de que se produzca una contaminación es alta y/o las conse-

cuencias de un posible error de preparación pueden ser graves para el paciente. Si para una preparación existen varias posibilidades dentro de una misma categoría, se debe elegir siempre la de mayor riesgo. Finalmente, se obtiene una combinación de 6 letras, que lleva a tres posibles niveles de riesgo: bajo, medio y alto. En un análisis preliminar de la reproducibilidad de este nuevo modelo, los miembros del grupo de trabajo analizaron 15 preparaciones estériles, comprobando que el nivel de riesgo asignado coincidía con la matriz numérica (Tabla 2), disminuyendo las posibilidades de variabilidad en las respuestas.

Finalmente se agruparon los riesgos potenciales en 6 categorías:

Tabla 2. Comparación de resultados de la matriz numérica vs matriz alfabética

Denominación mezcla	Matriz numérica	Riesgo	Matriz ABCD	Riesgo
Rasburicasa mezcla iv 0,20 mg/kg/día individualizada	16	bajo	BAAAAA	bajo
Romiplostim 250 mcg en 0,5ml. Vía subcutánea. Púrpura trombocitopénica. Individualizada	16	bajo	BAAAAA	bajo
Voriconazol en sf 0,9 %. Servicio farmacia. Individualizada.	32	bajo	BAAAAA	bajo
Ecuzimab 900mg iv, hemoglobinuria paroxística nocturna individualizada.	48	bajo	BAAAAA	bajo
Tocilizumab iv, artritis reumatoide individualizada	48	bajo	BAAAAA	bajo
Casposfungina iv (50 ó 70mg), individualizada.	49	bajo	AAAAAA	bajo
Vancomicina intravitrea 1mg/0,1ml. Lote 20 unidades.	100	medio	BCABBA	medio
Alteplasa 2,5 mg/2,5 ml jer precargadas vía iv, desobstrucción de catéteres lote 20 unidades.	120	medio	BBABBA	medio
Ciclosporina 1% colirio 5 ml, ojo seco e inmunosupresor. Individualizada	120	medio	BABABA	medio
Morfina 1 mg/ml solución estéril, vía intravenosa, 15 unidades	128	medio	AABBBA	medio
Bevacizumab 5 mg/0,2 ml jer intravitrea, 20 unidades	150	medio	ACABBA	medio
Cefuroxima intracamerular 1mg/0,1ml 20 unidades	150	medio	BCACBA	medio
Papaverina 2 mg/ml 20 ml solución intravenosa (a partir de principio activo polvo) lote 10 unidades.	400	alto	BAACDA	alto
Fenol 88% vial 10ml 4 unidades (a partir de principio activo polvo)	500	alto	CACBDA	alto
Colirio autologo 10-20% (a partir de suero del paciente) 20 unidades	600	alto	AAABDA	alto

1. Proceso de preparación.
2. Vía de administración del preparado.
3. Perfil de seguridad del medicamento.
4. Cantidad de unidades preparadas.
5. Distribución de la preparación.
6. Susceptibilidad de contaminación microbiológica.

Los riesgos asociados al preparador no se incluyen en la matriz, ya que se consideró que no estaban ligados a una preparación concreta, sino que toda institución debe asumir que el personal dedicado a estas funciones tenga acreditado el nivel adecuado de formación y siga las normas de vestimenta e higiene dictadas por el responsable del proceso.

Por otro lado, según se indica en la resolución europea, independientemente del lugar donde se elaboren estos preparados (de manera centralizada en Farmacia o en planta), el servicio de Farmacia es responsable de dotar al preparador de la información técnica necesaria para la correcta elaboración del producto.

Por otra parte, aunque la situación clínica del paciente no se ha incluido en la matriz (dado que es imposible saber con antelación a qué tipo de paciente se administrará el medicamento), cada hospital debe establecer las medidas necesarias para minimizar el riesgo de error o de contaminación microbiológica en las preparaciones destinadas a los pacientes más vulnerables; por ejemplo:

- pacientes adultos inmunodeprimidos con acceso venoso central e infección activa o historial de infecciones recientes,

- paciente pediátrico inmunodeprimido y recién nacidos prematuros con infección activa o historial de infecciones recientes y situación clínica inestable,
- paciente adulto, recién nacido prematuro o paciente pediátrico inmunocompetente, con acceso venoso central e historial de infecciones recientes.

Nivel de riesgo y requisitos para la preparación/conservación

El nivel de riesgo obtenido condiciona los requerimientos de la zona de elaboración, así como los plazos de validez aceptables y las condiciones de conservación del preparado.

Estos datos están basados en la clasificación por niveles de riesgo propuesta por la farmacopea americana (USP 797).

En la matriz propuesta en este estudio, para las preparaciones de riesgo medio y alto se ha considerado necesaria la elaboración en cabina de flujo laminar, situada en ambiente controlado. Las preparaciones de riesgo bajo son las únicas que se podrían preparar en planta, sin cabina ni control ambiental, aunque con un plazo de validez máximo de 1 hora desde la elaboración (lo que se considera "uso inmediato"). La preparación de los medicamentos de bajo riesgo en cabina de flujo laminar permitiría ampliar el plazo de validez significativamente.

Es necesario puntualizar que los citostáticos y otros productos biopeligrosos deben prepararse siempre en cabina de seguridad biológica, y con el equipo de protección individual adecuado.

Por otra parte, la elaboración de medicamentos estériles de bajo riesgo preparados fuera del servicio de farmacia también deberá cumplir una serie de requisitos básicos en cuanto a zona de preparación, técnica aséptica, condiciones de higiene y manipulación¹⁶.

Resultados

La matriz de riesgo para preparaciones estériles propuesta finalmente aparece en la tabla 3, mientras que la tabla 4 muestra los requisitos de preparación y los plazos de validez asumibles en función del nivel de riesgo del preparado. Estos plazos de validez se asignan según las condiciones de conservación en base a la estabilidad microbiológica y asumiendo las siguientes premisas:

- Que la estabilidad fisicoquímica de la preparación es igual o superior al plazo de validez indicado. En caso contrario, el plazo de validez debe coincidir con el periodo máximo de estabilidad físico-química de la preparación.
- Que no existe riesgo de inestabilidad fisicoquímica de la preparación al conservar en frigorífico/congelador o liofilización.
- Cuando se asignen plazos de validez superiores deben estar documentados bibliográficamente en una publicación de reconocido prestigio y la formulación debe ser igual a la recogida en la bibliografía.

Quedan al margen de las recomendaciones de esta matriz los medicamentos comercializados multidosis, por contener conservantes que inhiben el crecimiento bacteriano, permitiendo su manipulación durante periodos de tiempo más prolongados (hasta 28 días).

Discusión

La preparación de medicamentos ha sido siempre una de las actividades de mayor importancia para la farmacia hospitalaria. Concretamente, la preparación de medicamentos estériles entraña especial importancia por su complejidad y riesgo de contaminación. En los últimos años, se han publicado algunos casos de errores fatales relacionados con la preparación de estériles; por ejemplo, 9 casos de muerte en Alabama (USA) por contaminación de los lípidos en la preparación de nutriciones parenterales¹⁷, 15 casos de pacientes con endoftalmis y ceguera por el fraccionamiento de jeringas de bevacizumab intravítreas en condiciones poco asépticas¹⁸, o los recientes casos de meningitis grave, parálisis y muerte por contaminación de jeringas intratecales de corticoides¹⁹. Esta situación ha modificado el escenario de las preparaciones de medicamentos en los hospitales hacia una mayor regulación y estandarización para aumentar la seguridad. Las fuentes bibliográficas utilizadas para el diseño de la matriz (USP 797, PIC's Guide y la resolución del Consejo

de Europa) hacen hincapié en que la gestión de riesgos debe incorporarse en el proceso de preparación de medicamentos en los servicios de farmacia hospitalaria²⁰. El grupo de trabajo de Farmacotecnia de la SEFH toma la iniciativa en el desarrollo de un instrumento de decisión basado en el análisis de riesgo de los preparados estériles, adaptando el modelo propuesto a la práctica asistencial de los hospitales.

Existen otras experiencias de modelos de análisis de riesgo, como la de Beaney AM *et al.*, en el Reino Unido, que defienden igualmente una clasificación de los preparados en función del riesgo, tras demostrar que las preparaciones estériles que se realizan fuera de las zonas controladas de preparación tienen más riesgo de errores de dosificación y de contaminación microbiológica²¹. El modelo de análisis de riesgo que diseñaron fue incorporado por la National Patient Safety Agency, convirtiendo el análisis individual de cada preparación estéril realizado en el hospital como un estándar en la práctica^{22,23}.

De forma similar, un grupo de farmacéuticos de hospitales franceses y belgas han analizado 40 preparaciones estériles siguiendo el modelo de matriz propuesto en la resolución europea para detectar las posibles limitaciones²⁴. En su investigación, también observan dificultades para asignar valores numéricos a las distintas sustancias activas en función del riesgo potencial para el paciente, por lo que deciden establecer un desglose con valores máximos y mínimos para ayudar a la toma de decisiones.

Creemos que el modelo de análisis de riesgo propuesto en este trabajo se ajusta más a la práctica asistencial en los hospitales y da un paso más respecto a otros modelos propuestos, ya que no solo se ha basado en los criterios propuestos por la resolución europea, sino que ha tenido en cuenta otros modelos más prácticos y aplicables, como el del USP 797. Sin embargo, este instrumento no está exento de limitaciones: por su diseño cualitativo, puede estar influenciado por la opinión de los autores, aunque éstos se hayan basado en fuentes bibliográficas fiables. En este sentido, el grupo de farmacotecnia está trabajando en un proyecto de validación de la matriz para asegurar la robustez y fiabilidad con el apoyo de las ayudas a la investigación para grupos de trabajo de la SEFH.

La idea transmitida por la resolución europea es que todos los preparados estériles tengan su clasificación de riesgo. Después, será decisión de cada institución cómo se distribuyen los recursos para cumplir adecuadamente con los requisitos de calidad óptimos propuestos en la matriz. Así pues, esta herramienta no es más que el inicio de una nueva manera de trabajar, más sistemática y racional, para mejorar el nivel de calidad de nuestras preparaciones y la seguridad de nuestros pacientes.

En conclusión, la matriz propuesta pretende ser una herramienta para las instituciones sanitarias, que ayude a discernir el riesgo de las preparaciones estériles que se realizan, aportando información sobre el plazo de validez aceptable en función de las condiciones de conservación

Tabla 3. Matriz preparaciones estériles

Proceso de preparación	
<ul style="list-style-type: none"> • Mezclas de más de 3 medicamentos diferentes. • Preparaciones que requieran más de 3 pinchazos en el contenedor final. • Mezclas que requieran filtros u otros dispositivos especiales durante su preparación/administración • Preparaciones que requieran cálculos complejos para determinar la dosis y concentración que impliquen conversión de unidades (mg-mmol, mg-%). Se incluyen las mezclas individualizadas que requieran cálculos para determinar dosis en el paciente (mg/m², dosis/kg, AUC, mcg/Kg/h) • Procesos en los que se forma espuma, o existe riesgo de inestabilidad fisicoquímica (luz, O₂), precipitación, turbidez, degradación pH-dependiente, solubilización dificultosa o lenta, coloraciones, separación de fases. • Reconstitución-dilución unitaria dificultosa que dura más de 20 minutos. 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Mezclas de 3 medicamentos diferentes. • Preparaciones que requieran 3 pinchazos en el contenedor final. • Mezclas a partir de medicamentos liofilizados y concentrados que requieren cálculos para conocer la concentración tras reconstitución y volumen a dosificar del vial o la ampolla (fracciones de dosis en liofilizados y concentrados). • Preparados sensibles a la luz o temperatura. • Reconstitución-dilución unitaria dificultosa que dura 10-20 minutos. 	B
<ul style="list-style-type: none"> • Mezclas de 2 medicamentos diferentes. • Preparaciones que requieran 1 ó 2 pinchazos en el contenedor final. • Mezclas que no requieren cálculos para su preparación. • Reconstitución y dilución de viales en solución, concentrados y liofilizados completos o fracciones de dosis sencillas a partir de inyectables en solución con concentración conocida. • Reconstitución-dilución unitaria dificultosa que dura menos de 10 minutos. 	A
Vía de administración de la preparación	
<ul style="list-style-type: none"> • Intratecal. 	D
<ul style="list-style-type: none"> • Intraocular (intravítrea, intracameral), intravenosa central, epidural. 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Intravenosa periférica, intramuscular, subcutánea, intradérmica, intrapleural, intralesional, intraperitoneal, intraarticular, inhalada, nebulizada. 	B
<ul style="list-style-type: none"> • Oftálmica tópica, ótica tópica, intravesical, oral, rectal, tópica. 	A
Perfil de seguridad del medicamento	
<ul style="list-style-type: none"> • Potencialmente letales en caso de sobredosis. • Vesicantes, irritantes, corrosivos, con potencial mutagénico, carcinogénico o infeccioso. 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Estrecho margen terapéutico. • Alta incidencia de reacciones adversas relacionadas con la administración. • Medicamentos de ensayo clínico o de especial control médico (opiáceos). 	B
<ul style="list-style-type: none"> • Demás (sin potencial tóxico, amplio margen terapéutico y baja incidencia de reacciones adversas relacionadas con la administración) 	A
Cantidad de unidades preparadas	
<ul style="list-style-type: none"> • Más de 25 unidades/lote 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Entre 25 y 3 unidades/lote 	B
<ul style="list-style-type: none"> • 1 o 2 unidades 	A
Susceptibilidad contaminación microbiológica	
<ul style="list-style-type: none"> • Transferencia de productos mediante sistemas abiertos. • Elaboración a partir de productos no estériles, contenedores o sistemas de transferencia no estériles y que requieren esterilización terminal al final de la mezcla. 	D
<ul style="list-style-type: none"> • Sustancias altamente susceptibles de contaminación microbiológica que se administran en infusión más de 8 h. • Preparación de colirio sin conservantes en envases estériles a través del orificio del gotero (no se considera abierto). 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Sustancias altamente susceptibles de contaminación microbiológica para administrar en menos de 8 horas. • Preparaciones cuya duración de administración es superior a 24 horas (bombas controladas por el paciente, infusores elastoméricos). • Preparación de colirios con conservantes en envases estériles a través del orificio del gotero (no se considera sistema de transferencia abierto). 	B
<ul style="list-style-type: none"> • Transferencia simple del medicamento en sistemas cerrados (viales con elastómeros sellados, ampollas de vidrio y plástico de un solo uso, sueros con punto de adición cerrado). • Preparaciones de bajo riesgo de contaminación para ser administradas en menos de 1 hora desde la preparación. • Preparaciones cuya duración de administración es inferior a 24 horas. 	A
Distribución de la preparación	
<ul style="list-style-type: none"> • Uso exclusivo para otros hospitales. 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Uso combinado (para el hospital que lo prepara y para otros hospitales). 	B
<ul style="list-style-type: none"> • Uso exclusivo para el hospital que lo prepara. 	A

Tabla 3. Matriz preparaciones estériles (cont.)

ELEGIR LA OPCIÓN QUE MÁS REPRESENTA AL MEDICAMENTO ELABORADO EN CADA UNA DE LAS 6 TABLAS DE RIESGO POTENCIAL					
1	2	3	4	5	6

Nivel de riesgo bajo:

- a) Cualquier combinación con < 3 opciones "B" y no contenga ninguna opción "C" o "D"

Nivel de riesgo medio:

- a) Cualquier combinación con ≥ 3 opciones "B" o
b) Cualquier combinación que contenga ≥ 1 opción "C"

Nivel de riesgo alto:

- a) Si incluye alguna opción "D"

Tabla 4. Nivel de riesgo y requisitos de la preparación/conservación

Nivel de riesgo	Requisitos de preparación	Requisitos de conservación ¹
Si el conjunto de letras contiene al menos una D, la preparación se considera una preparación de riesgo alto .	Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar con entorno controlado (sala blanca)	<ul style="list-style-type: none"> • 24 horas/temperatura ambiente • 3 días/frigorífico (2° C-8° C) • 45 días/congelador ($\leq -20^\circ$ C) • 90 días/liofilizado
Si el conjunto de letras contiene al menos una C o tres o más B (y no contiene ninguna D), se considera una preparación de riesgo medio .	Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar con entorno controlado (sala blanca)	<ul style="list-style-type: none"> • 30 horas/temperatura ambiente • 9 días/frigorífico (21 C-8° C) • 45 días en congelador ($\leq -20^\circ$ C) • 90 días liofilizado
Si el conjunto de letras contiene menos de tres B (ninguna C ni D) se considera una preparación de riesgo bajo .	Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar con entorno controlado (sala blanca)	<ul style="list-style-type: none"> • 48 horas/temperatura ambiente • 14 días/frigorífico (2° C-8° C) • 45 días/congelador ($\leq -20^\circ$ C) • 90 días liofilizado
	Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar sin ambiente controlado.	<ul style="list-style-type: none"> • 12 horas/temperatura ambiente • 24 horas/frigorífico (2° C-8° C) • 7 días/congelador ($\leq -20^\circ$ C)
	Unidad de enfermería en planta sin ambiente controlado.	<ul style="list-style-type: none"> • 1 hora/temperatura ambiente • 1 hora/frigorífico (2° C-8° C) • No congelar

y el lugar de fabricación. Su aplicación conllevará un incremento en la seguridad de este proceso, a la vez que puede ayudar a la planificación y distribución de recursos.

Agradecimientos

M^a Sagrario Pernía López, Hospital General Universitario Gregorio Marañón; Carmela Dávila Pousa, Complejo Hospitalario de Pontevedra; M^a Nieves Vila Clérigues, Hospital Universitario y Politécnico La Fe; Ana Lozano Blázquez, Complejo Hospitalario de Cabueñes; Beatriz Bermejo Lorero, Hospital Universitario de Alcalá de Henares, José María Alonso Herreros, Hospital Reina Sofía. Nuestro agradecimiento por su participación en la revisión

de mezclas intravenosas. A todos los compañeros del Grupo de Trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, por su apoyo y ayuda en este trabajo.

Bibliografía

1. Beaney AM, Goode J. A risk assessment of the ward-based preparation of parenteral medicines. *Hospital Pharmacist*. 2003;10(7): 306-8.
2. European Commission. EudraLex-Volume 4. Good Manufacturing practice (GMP) Guidelines. Part III, GMP Related Documents. Quality Risk Management (Q9 ICH), January 2011.
3. American Journal of Health-System Pharmacy. Pharmacy-nursing shared vision for safe medication use in hospitals: executive summary session. *American Journal of Health-System Pharmacists*. 2003;60:1046-52.

4. Audit Commission A Spoonful of Sugar: Medicines Management in NHS Hospitals. (2001) London: Audit Commission.
5. Breckenridge, A. Report of the Working Party on the Addition of Drugs to Intravenous Infusion Fluids [HC(76)9]. (The Breckenridge Report). 1976 London: Department of Health and Social Security.
6. The ASHP Discussion Guide on USP Chapter 797 for compounding sterile preparations. Summary of revisions to USP chapter 797. Disponible en: http://www.ashp.org/s_ashp/docs/files/discguide797-2008.pdf (último acceso :Julio 2013).
7. Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. Disponible en: <https://wcd.coe.int/View-Doc.jsp?id=1734101&Site=CM> (último acceso :Dic 2013).
8. USP General Chapter <797> www.USP.org
9. Pic/s guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments PE 010-3, 1 October 2008. Disponible en: http://www.picscheme.org/pdf/23_pe0103-revisedgppguide.pdf (último acceso :Julio 2013).
10. EDQM, EAHP. PA/PH/PC (12)26. Guidance on the Reconstitution of Medicinal Products in Healthcare Establishments. Draft Document Sept 0.5, 2012.
11. Dutch Association of Hospital Pharmacists in cooperation with the Royal dutch Association for the Advancement of Pharmacy. Dutch guidelines for Good Manufacturing Practice in Hospital Pharmacy. 1998.
12. Le Brun P, Klovrozova S. Safe aseptic preparation in the pharmacy and on the Ward. *Eur J Hosp Pharm.* 2012;19:474-6.
13. Scheepers HPA, Busch G, Hofbauer E et al. Abridged Survey Report on Quality and Safety Assurance Standards for the Preparation of Medicinal Products in Pharmacies. *PharmEuropa.* 2010;24:405-9.
14. Austin P, Elia M. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Risk of Microbial Contamination of Aseptically Prepared Doses in Different Environments. *J Pharm Pharmaceut Sci.* 2009;12(2):233-42.
15. DeRosier J, Staljandske E, Bagjan J, Nudell T. Using healthcare failure modes and effects analysis. *Jt Comm J Qual Improv.* 2002;27:248-67.
16. Martín de Rosales Cabrera AM, López Cabezas C, Pernía López MS, Dávila Pousa C, Vila Clérigues MN, Alonso Herreros JM, García Salom P, Lozano Blázquez A. Recomendaciones para la preparación de medicamentos estériles en las unidades de enfermería. *Farm Hosp.* 2014;38(1):57-64.
17. Kurtz R. Lethal Alabama Hospital Infection Outbreak Linked to Pharmacy. *Infection Control & Clinical Quality.* 2011. Disponible en: <http://www.beckershospitalreview.com/quality/lethal-alabama-hospital-infection-outbreak-linked-to-pharmacy.html> (último acceso Mayo 2013).
18. Pollack A. Avastin injections are reported to cause blindness. 2011. <http://www.nytimes.com/2011/08/31/health/31drug.html?ref=avas-tindrug>. (último acceso Marzo 2013).
19. Wilson LE, Blythe D, Sharfstein JM. Fungal meningitis from injection of contaminated steroids: a compounding problem. *JAMA.* 2012; 308(23):2461-2.
20. Bouwman Y, Møller Andersen L. GMP and preparation in hospital pharmacies. *Eur J Hosp Pharm.* 2012;19:469-73.
21. Beaney AM. Quality Assurance of Aseptic Preparation Services. (2006) London: Pharmaceutical Press.
22. National Patient Safety Agency (2007) Patient Safety Alert 20. Promoting Safer Use of Injectable Medicines. London: NPSA.
23. Beaney AM. GERPAC 2013 Conference. Risk management for sterile preparation in hospital pharmacies: Risk Evaluation for Aseptic Preparation. Disponible en: <http://www.gerpac.eu/spip.php?article955> (último acceso Enero 2014).
24. Capelle F, Gagaille MP, Hassaine O, Van Haren G. GERPAC 2013 Conference. Risk management for sterile preparation in hospital pharmacies: Risk assessment of the pharmacy preparations in health care establishments. Disponible en: <http://www.gerpac.eu/spip.php?article973> (último acceso Enero 2014).



ORIGINALES

Medicamentos termolábiles: intervención farmacéutica como garantía del mantenimiento de la cadena del frío

I. Ricote-Lobera¹, B. Santos-Mena¹, S. Fraile-Gil², B. Ortiz-Martín¹, F. J. Hidalgo-Correas² y B. García-Díaz³

¹Residente de Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés. Madrid. España. ²FEA Farmacia. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés. Madrid. España. ³Jefe de Servicio. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés. Madrid. España.

Resumen

Objetivo: Determinar si el farmacéutico puede garantizar el mantenimiento de la cadena de frío (CF) durante la distribución de los medicamentos termolábiles (MT) utilizando la información disponible durante la recepción y comparar estos resultados con los obtenidos en una fase posterior de intervención, en la que se contactó con los laboratorios.

Métodos: Estudio de intervención, prospectivo, comparativo "antes-después". Se analizaron las condiciones de conservación durante el transporte de todos los MT recepcionados en un hospital de 400 camas durante 3 meses, excluyéndose los ensayos clínicos.

Resultados: Tras la intervención pudo garantizarse el mantenimiento de la CF en el 76,5% (n = 488) de los pedidos recepcionados, lo que supuso un incremento del 41,8% (IC95% 36,7-46,6%; p < 0,001) respecto al porcentaje pre-intervención.

Conclusiones: El farmacéutico no dispone de medios a su alcance para poder garantizar el mantenimiento de la CF de MT recepcionados sin indicador (64,6%). Los informes solicitados a los laboratorios permitieron incrementar significativamente este porcentaje.

Thermolabile drugs: pharmacist intervention as a guarantee of cold chain maintenance

Abstract

Objective: To determine whether pharmacist is able to guarantee cold chain maintenance of thermolabile drugs during transport using the available information in the reception process and to compare these results with those obtained in a subsequent intervention phase, in which the manufacturing laboratories were contacted.

Methods: Intervention study, prospective and comparative "before-after". It was analyzed the storage conditions during transport of all thermolabile drugs received in a 400-bed hospital for 3 months, excluding those from clinical trials.

Results: The intervention allowed to ensure cold chain maintenance in 76,5% (n = 488) of received drugs, representing an increase of 41,8% (IC 95% 36,7-46,6%; p < 0,001) compared with the percentage obtained before the intervention.

Conclusions: The pharmacist isn't able to ensure the cold chain maintenance of received thermolabile drugs without temperature monitoring device (64,6%). Reports requested from laboratories allowed to increase significantly that percentage.

PALABRAS CLAVE

Cadena de frío; Medicamentos termolábiles; Estabilidad de medicamentos; Distribución de medicamentos; Refrigeración; Intervención farmacéutica; Protocolo; Calidad

KEYWORDS

Cold chain; Thermolabile drugs; Drug stability; Drug distribution; Refrigeration; Pharmacist intervention; Protocol; Quality

Farm Hosp. 2014;38(3):211-215

Farm Hosp. 2014;38(3):211-215

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: isabel_rlobera@hotmail.com (Isabel Ricote-Lobera).

Introducción

Se denomina cadena de frío (CF) al conjunto de procesos de tipo logístico que permiten mantener la temperatura de conservación de los medicamentos dentro del rango estipulado en ficha técnica desde el momento de su fabricación hasta su administración, con el fin de conservar sus propiedades originales¹⁻³. Se distinguen dos subtipos: "Cadena fija" (cámaras frigoríficas, frigoríficos, congeladores) y "Cadena móvil" (vehículos refrigerados, neveras portátiles, contenedores isotérmicos, acumuladores)^{3,4}.

Las roturas de la CF comprometen la estabilidad (propiedades fisicoquímicas), la eficacia (velocidad de degradación) y la seguridad de los medicamentos (compuestos tóxicos) en un grado variable en función de las características del fármaco, la temperatura registrada y el tiempo que haya estado expuesto a esa temperatura, pudiendo ocasionar además importantes pérdidas económicas para el sistema sanitario⁴⁻⁸.

El mantenimiento de la CF durante todo el proceso de almacenamiento y distribución es una responsabilidad compartida por el laboratorio y las empresas dedicadas a la logística del transporte⁹⁻¹². Una vez el medicamento es recepcionado por el Servicio de Farmacia de los hospitales, la legislación vigente establece que su custodia, conservación y dispensación es responsabilidad de dicho servicio⁹. Como consecuencia, se hace necesario disponer de protocolos que garanticen el mantenimiento de la CF, considerando el proceso de recepción como una etapa crítica en dicha cadena.

El objetivo del estudio fue determinar si el farmacéutico puede garantizar el mantenimiento de la CF durante el proceso de distribución de los medicamentos termolábiles (MT) utilizando la información disponible durante el proceso de recepción y comparar estos resultados con los obtenidos en una fase posterior de intervención, en la que se contactó con los laboratorios fabricantes para obtener información adicional.

Métodos

Se realizó un estudio prospectivo y comparativo de tipo "antes-después" en un hospital de 400 camas. Se determinaron durante el proceso de recepción las condiciones de conservación durante el transporte de todos los MT recepcionados durante 3 meses (abril-junio de 2012) excluyéndose las muestras de ensayos clínicos, y se determinó el porcentaje de los mismos en los que el farmacéutico podía garantizar el mantenimiento de la CF. Posteriormente se realizó una consulta a los laboratorios fabricantes y se determinó si esta intervención permitía incrementar dicho porcentaje.

Inicialmente se cumplimentó una ficha de registro (Figura 1) por cada MT recepcionado y se valoró si con la información recogida era posible garantizar el manteni-

miento la CF durante la fase de distribución. Se estableció que el farmacéutico:

1. Podía garantizar las condiciones de conservación siempre que el pedido incluyera un indicador de temperatura (IT) que mostrara que ésta se había mantenido dentro de los límites establecidos.
2. Podía asegurar que no se habían mantenido la CF siempre que el IT así lo reflejara.
3. No podía asegurar el mantenimiento de la CF en aquellos envíos recepcionados sin IT.

Se determinó el número de especialidades farmacéuticas y pedidos recepcionados, su distribución según la forma farmacéutica y la clasificación de Pareto, el porcentaje de pedidos transportados en vehículo refrigerado y/o con embalaje adecuado, el porcentaje de los mismos que incluía IT y el porcentaje de pedidos en los que el farmacéutico podía garantizar el mantenimiento de la CF durante la distribución.

Posteriormente se solicitó un informe por laboratorio fabricante que avalase, para la totalidad de pedidos previamente recepcionados, tanto las condiciones de conservación durante el transporte como la existencia de protocolos de calidad y gestión de incidencias, según lo establecido en las guías de buenas prácticas de distribución^{11,13-15} y en las normas CCQI (Cool Chain Quality Indicator Standard)¹⁶ (Tabla 1). A partir de esta información se estableció que el farmacéutico podía garantizar también que el producto había mantenido condiciones óptimas de conservación durante el transporte si el fabricante había remitido dicho informe, incluso en el caso de pedidos sin IT, y se determinó de nuevo el porcentaje de pedidos en los que el farmacéutico podía garantizar el mantenimiento de la CF. Se incluyeron todos los informes remitidos en un plazo de 6 meses tras la solicitud.

Los datos se analizaron con el programa IBM SPSS Statistics versión 19. Los intervalos de confianza de las proporciones se estimaron mediante el método de Wilson y los de la diferencia de proporciones con el de Newcombe. Se utilizó la prueba Ji-Cuadrado para la comparación de proporciones. Los valores $p \leq 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

Se recepcionaron 646 pedidos de MT (147 especialidades) de 39 laboratorios.

Un 23,1% ($n = 34$) de las especialidades estaban incluidas en el grupo A de Pareto, un 29,9% ($n = 44$) en el B y un 46,9% ($n = 69$) en el C. El 90,5% ($n = 133$) eran inyectables.

En el análisis por número de pedidos, un 44,7% ($n = 289$) pertenecían al grupo A de Pareto, un 30,5% ($n = 197$) al B, y el resto (24,8%; $n = 160$) al C. El 91,8% ($n = 593$) fueron pedidos de inyectables.

FICHA CONTROL CADENA DE FRÍO

A rellenar por el auxiliar administrativo:

Medicamento termolábil recepcionado (símbolo Φ): _____

C.N. del medicamento: _____

Laboratorio: _____

Forma farmacéutica:

Comprimido	<input type="checkbox"/>	Crema/pomada	<input type="checkbox"/>
Cápsula	<input type="checkbox"/>	Supositorio	<input type="checkbox"/>
Suspensión/Solución/Jarabe	<input type="checkbox"/>	Óvulos	<input type="checkbox"/>
Inyectable (i.v., i.m., o s.c.)	<input type="checkbox"/>	Otras (indicar)	<input type="checkbox"/> _____

¿Es medicamento de **ensayo clínico**? Sí No

Fecha de la recepción: _____ Día de la semana: _____

Fecha de caducidad: _____

Fecha de emisión del pedido: _____ Día de la semana: _____

¿Llega al Servicio de Farmacia...?

a) ...en vehículo con cámara refrigerada? Sí No

b) ...con embalaje aparentemente adecuado? (acumuladores de frío, contenedores isotérmicos...)

 Sí No

c) ...con un indicador o sistema de monitorización de la temperatura? Sí No

Modelo del dispositivo de monitorización de la temperatura:

Monitor Mark™

Warm Mark™

Tag Alert™

Freeze Watch™

Otros (indicar): _____

A rellenar por el farmacéutico:

¿Con la información disponible **puede el farmacéutico garantizar que el producto adquirido ha sido transportado manteniendo la cadena de frío?**

Si:

Incluye sistema de monitorización de temperatura que muestra que se ha mantenido la cadena de frío

No:

Incluye sistema de monitorización de temperatura que muestra alteración en la cadena de frío

No incluye sistema de monitorización de temperatura

¿Y después de consultar al laboratorio? Sí No

Clasificación de Pareto (ABC): _____

Notas y observaciones:

Figura 1. Ficha de control de la cadena de frío.

Tabla 1. Información solicitada por el Servicio de Farmacia a los laboratorios fabricantes de los medicamentos termolábiles^{11,13-16}

1) Mantenimiento de la cadena de frío durante la fase de distribución:

- Preparación de los pedidos de hospitales y su repercusión en el mantenimiento de la cadena de frío
- Características de vehículos o contenedores de transporte:
 - Refrigerados: con sistema de monitorización de temperatura/sin monitorización, validados/no validados
 - No refrigerados (se solicitó que se indicara el motivo)
- Características de embalajes (en caso de que no se utilizaran embalajes validados se solicitó que se indicara el motivo)
- Indicadores de temperatura (en caso de que no se incluyeran indicadores en el envío se solicitó que se indicara el motivo)
- Método de monitorización y registro de temperaturas
- Acreditación del laboratorio/empresa de transporte en materia de correcta distribución de productos termolábiles

2) Gestión de las posibles roturas en la cadena de frío durante la fase de almacenamiento o transporte

Un 94,4% (n = 610) de los pedidos llegaron al servicio en vehículo refrigerado y/o con embalaje aparentemente adecuado, no recogíéndose este dato en 36 casos (5,6%).

El porcentaje de los pedidos recepcionados con IT puede observarse en la tabla 2. En 8 envíos (1,2%) no se recogió este dato y por ello fueron excluidos del análisis estadístico.

Se concluyó que el farmacéutico podía garantizar el mantenimiento de la CF durante el transporte en el 34,6% (n = 221) de los envíos recepcionados (Tabla 2).

Quince laboratorios remitieron el informe en los 6 meses posteriores a su solicitud. La información contenida en 14 de ellos avalaba el mantenimiento de la CF (86,7% preparación de pedidos; 80,0% vehículos; 93,3% embalajes; 73,3% indicadores; 86,7% gestión de incidencias; 66,7% acreditación). Se excluyó 1 informe por insuficiente información.

Tras efectuar la consulta el porcentaje global de pedidos recepcionados en los que el farmacéutico pudo garantizar el mantenimiento de la CF fue del 76,5% (n = 488), lo que supuso un incremento del 41,8% (IC95%

Tabla 2. Impacto de la intervención farmacéutica realizada**A) Clasificación de los pedidos recepcionados en función si incluyen o no indicador de temperatura**

		¿Incluye indicador de temperatura?			Total
		Sí	No	Dato no recogido	
Forma farmacéutica					
Inyectable (i.v., i.m., s.c.)	n (%)	196 (33,1)	390 (65,8)	7 (1,2)	593 (100,0)
Suspensión/Solución/Jarabe	n (%)	10 (66,7)	5 (33,3)	0 (0,0)	15 (100,0)
Inyectable intraocular	n (%)	0 (0,0)	10 (100,0)	0 (0,0)	10 (100,0)
Cápsulas	n (%)	8 (88,9)	1 (11,1)	0 (0,0)	9 (100,0)
Forma farmacéutica para inhalación	n (%)	1 (12,5)	6 (75,0)	1 (12,5)	8 (100,0)
Dispositivo vaginal	n (%)	6 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (100,0)
Comprimidos	n (%)	0 (0,0)	4 (100,0)	0 (0,0)	4 (100,0)
Colirio	n (%)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)
Total	n [%; IC95% (%)]	221 (34,2; 30,7-38,0)	417 (64,6; 60,8-68,1)	8 (1,2; 0,6-2,4)	646 (100,0)
Grupo de Pareto (ABC)					
A	n (%)	69 (23,9)	219 (75,8)	1 (0,3)	289 (100,0)
B	n (%)	83 (42,1)	113 (57,4)	1 (0,5)	197 (100,0)
C	n (%)	69 (43,1)	85 (53,1)	6 (3,8)	160 (100,0)
Total	n [%; IC95% (%)]	221 (34,2; 30,7-38,0)	417 (64,6; 60,8-68,1)	8 (1,2; 0,6-2,4)	646 (100,0)

B) Impacto de la intervención farmacéutica en la proporción de pedidos en los que el farmacéutico puede garantizar el mantenimiento de la cadena de frío durante el transporte

	Antes de consultar al laboratorio* % (n/n)	Después de consultar al laboratorio % (n/n)	Diferencia %	IC 95% de la diferencia %	p
Forma farmacéutica					
Inyectable (i.v., i.m., s.c.)	33,4 (196/586)	77,5 (454/586)	44,0	38,7-48,9	< 0,001
Otras	48,1 (25/52)	65,4 (34/52)	17,3	-1,7-34,6	0,075
Total	34,6 (221/638)	76,5 (488/638)	41,8	36,7-46,6	< 0,001
Grupo de Pareto (ABC)					
A	24,0 (69/288)	65,6 (189/288)	41,7	33,9-48,6	< 0,001
B	42,3 (83/196)	86,2 (169/196)	43,9	35,0-51,8	< 0,001
C	44,8 (69/154)	84,4 (130/154)	39,6	29,4-48,7	< 0,001
Total	34,6 (221/638)	76,5 (488/638)	41,8	36,7-46,6	< 0,001

*En base a si el pedido incluye indicador de temperatura.

36,7-46,6%; $p < 0,001$) respecto al porcentaje obtenido antes de la intervención. Esta proporción también aumentó de forma estadísticamente significativa en los pedidos de medicamentos inyectables (incremento del 44,0%; IC95% 38,7-48,9%; $p < 0,001$) y en todos los grupos de la clasificación de Pareto (Tabla 2).

Discusión

En el estudio se evidencia que el farmacéutico, durante la recepción de los pedidos, no dispone de medios a su alcance para poder garantizar el mantenimiento de la CF en el gran porcentaje de pedidos de MT

recepcionados sin IT (64,6%; $n = 417$). Esta situación generó un gran número de "incidencias potenciales", especialmente entre los medicamentos inyectables (66,6%) y en los de gran impacto económico, englobados en el grupo A de Pareto (76,0%). Las "incidencias potenciales" no deben ser valoradas como indicadores de la calidad del proceso de distribución, ya que esta puede ser óptima siempre que se garantice el mantenimiento de la CF mediante otros procedimientos controlados, tal y como reflejan las guías y normas actuales de buenas prácticas de distribución^{11,13-16}.

En los últimos años, como respuesta a la globalización (que condiciona una mayor complejidad en la cadena de

suministro, un incremento de la subcontratación de actividades y un aumento del riesgo de aparición de incidencias de carácter acumulativo¹⁷), las Agencias Reguladoras han planteado la necesidad de nuevas guías. Siguiendo esta iniciativa, en 2013 se publicaron en Europa las "Guidelines on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use"¹¹, que contienen criterios ya contemplados en documentos anteriores^{9,10,13-16,18,19} e introducen nuevos aspectos como la necesidad de establecer un sistema de calidad robusto que incluya principios de gestión de riesgos y una adecuada monitorización de las condiciones de transporte. Sin embargo, ninguna de estas normativas exige la inclusión de indicadores de temperatura^{9,11,14-16}, pese a que estos sistemas constituyen la única fuente de información a disposición del farmacéutico para valorar el mantenimiento de la CF durante el transporte, ya que los registros relacionados con otros sistemas de control (embalajes validados, vehículos refrigerados con sistema de monitorización de temperatura, etc.) no son accesibles en el momento de la recepción del pedido. En otros países como Argentina sí se han publicado leyes que regulan la incorporación de testigos de temperatura en todos los envases²⁰.

Ante esta situación, el estudio demuestra que los informes solicitados a los laboratorios permiten aumentar significativamente la proporción de pedidos recepcionados sin IT en los que el farmacéutico puede garantizar el mantenimiento de la CF durante el transporte (incremento del 41,8% (IC95% 36,7-46,6%). Sin embargo, esta medida no resulta operativa por el elevado porcentaje de falta de respuesta por parte de los laboratorios (sólo un 38,4% respondieron) y el tiempo prolongado en que ésta se obtiene (más de 6 meses). Por ello recomendamos solicitar estos informes al laboratorio o mayorista antes de realizar cualquier contratación relacionada con el suministro de MT, especialmente en caso de no incluir IT.

Como limitaciones del estudio se puede considerar que algunos de los laboratorios no remitieron el informe solicitado y que sólo se muestrearon pedidos procedentes de los laboratorios que distribuyen actualmente MT en nuestro hospital.

En conclusión, consideramos necesario que las Autoridades competentes establezcan medidas que permitan al farmacéutico garantizar, en el momento de la recepción del pedido, el mantenimiento de la cadena de frío de los medicamentos termolábiles transportados actualmente sin indicador de temperatura.

Agradecimientos

Agradecemos a las auxiliares administrativas del Servicio de Farmacia, encargadas de la recepción de medicamentos, Ángeles Isidro Curiel, María Isabel Domínguez Gregori y Dolores Castro Cardenal, su colaboración en la recogida de datos de los fármacos recepcionados. Igualmente agradecemos la colaboración a todos los laboratorios que remitieron el informe solicitado, avalando las

condiciones de conservación durante el transporte de los medicamentos termolábiles, contribuyendo de esta forma a la mejora de nuestro protocolo de calidad en materia de mantenimiento de la cadena de frío.

Bibliografía

1. Taylor J. Recommendations of the control and monitoring of storage and transportation temperatures of medicinal products. *Pharm J*. 2001;267:128-31.
2. Izquierdo María R, Barreda Aznar A. El manejo de los medicamentos termolábiles: cadena de frío. In: Drug Farma, editor. Manual de Farmacia de Atención Primaria. Almirall; 2006, pp. 413-26.
3. Feo de la Iglesia F, de Lucas Pérez L, Delicado Gálvez I, Sánchez Mellado B, Pérez Martín JL, Benítez Prudencio JM et al. La cadena de frío. Normas de almacenamiento y administración de vacunas. 2010.
4. Portero Alonso A, Pastor Villalba E, Navarro Valdivielso L, Lluch Rodrigo JA. Logística de la Cadena de Frío. *Monografies Sanitàries*. 2004;Sèrie E(50):1-48.
5. Ortega Molina P, Astasio Arbiza P, Alvadalejo Vicente R, Arrazola Marínez P, Villanueva Orbáiz R, de Juanes Pardo JR. Mantenimiento de la cadena del frío para las vacunas: una revisión sistemática. *Gac Sanit*. 2007;21(4):343-8.
6. Galindo Rueda MM, Arocas Casañ V, de la Rubia Nieto A, Muros Ortega M, Mendoza Otero F. Conservación de Medicamentos Termolábiles. Actualización 2010. Hospital Universitario "Virgen de la Arrixaca". Murcia: 2011.
7. Perriñez Parraga L, Gómez Lobón A, Gamón Runnenberg I, Seco Melantuche R, Delgado Sánchez O, Puigventós-Latorre F. Medicamentos termolábiles. Protocolo de actuación en la rotura de la cadena de frío. *Farm Hosp*. 2011;35(4):190.e1-190.e28.
8. Bajaj S, Singla D, Sakhuja N. Stability Testing of Pharmaceutical Products. *JAPS* 2012;2(3):129-38.
9. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE. 2006;178:28122-65.
10. Generalitat de Catalunya Departament de Salut Direcció General de Recursos Sanitaris. Guía de Buenas Prácticas en el Transporte de Medicamentos. 1 ed. 2005.
11. Guidelines of 7 March 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (2013/C 68/01). Official Journal of the European Union 2013;C68:1-14.
12. Ammann C. Stability studies needed to define the handling and transport conditions of sensitive pharmaceutical or biotechnological products. *AAPS PharmSciTech*. 2011;12(4):1264-75.
13. Health Products and Food Branch Inspectorate. Guidelines for Temperature Control of Drug Products during Storage and Transportation. GUI-0069. Canada: 2011.
14. Annex 9: Model guidance for the storage and transport of time- and temperature-sensitive pharmaceutical products. WHO Technical Report Series. 2011;(961):324-72.
15. ICH Expert Working Group. Good manufacturing practice guide for active pharmaceutical ingredients Q7. 4 ed. 2000.
16. Germanischer Lloyd Certification & Cool Chain Association - Cool Chain Quality Indicator Standard (CCQI). Versión 2.2 ed. 2009.
17. Rafik H, O'Donnell K. Developing Temperature Profiles for Medicinal Products in Distribution. *Pharm & Medical Packaging News*. 2007;15(9).
18. European Commission and European Medicines Agency. Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information. EMA/INS/GMP/321252/2012. Compliance and Inspection. 15 ed. 2012.
19. Guidelines on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (94/C 63/03). OJ 1994;C63.
20. Ley 26.492. Ley de Regulación de la Cadena de Frío de los medicamentos. Ley de la Nación Argentina 2009 Mar 30.



ORIGINALES

Sistemas de soporte a la toma de decisiones clínicas en insuficiencia renal

E. Martínez Bernabé¹, G. Paluzie-Ávila², S. Terre Ohme¹, D. Ruiz Poza¹, M. A. Parada Aradilla¹, J. González Martínez¹, R. Albertí Valmaña¹ y M. Castellvi Gordo³

¹Servicio de Farmacia. Corporació de Salut del Maremes i la Selva. ²Documentación médica. Corporación de Salut del Maresme i la Selva. ³Departamento de Informática. Corporació de Salut del Maresme i la Selva. Girona. España.

Resumen

Introducción: Los sistemas de soporte a la toma de decisiones clínicas utilizan características individuales del paciente para generar recomendaciones a los clínicos.

Objetivo: Evaluar el impacto de una herramienta de ajuste de fármacos en insuficiencia renal como sistema de soporte en la toma de decisiones clínicas en cuanto al grado de aceptación de las intervenciones y el tiempo invertido por el farmacéutico.

Método: Estudio cuasi-experimental del tipo antes y después realizado en dos hospitales comarcales. La intervención consistía en la incorporación de una alerta automatizada de función renal en la orden médica. Antes de la intervención (2007) se monitorizaron 40 fármacos. Se revisaron las analíticas de pacientes cuyo tratamiento contenía alguno de ellos. En caso de función renal alterada, se insertaba una recomendación de ajuste en la orden médica. Si el médico aceptaba, se consideraba éxito. El tiempo medio empleado fue 1 minuto/analítica consultada y 3 minutos/recomendación. En 2008 se incorporó un sistema de recomendación automática de ajuste según función renal de 100 fármacos con mensajes emergentes. En una fase posterior (2009) se evaluó y comparó el número de intervenciones y el porcentaje de éxito con la herramienta.

Resultados: Fase previa: Se validaron 28.234 Ordenes Médicas Electrónicas, correspondientes a un promedio de 205 pacientes hospitalizados/día, y se revisaron 4.035 analíticas. Se realizaron 121 intervenciones farmacéuticas (0,43% del total de ordenes médicas). Se obtuvo éxito en el 33,06% de las intervenciones. El tiempo invertido por el farmacéutico en consultar analíticas y realizar recomendaciones fue 73,3 horas (67,25 horas correspondían a pacientes sin alteración de la función renal y en los que no se realizó ninguna intervención). Fase posterior: Se validaron 26.584 Ordenes Médicas Electrónicas, correspondientes a un promedio de 193 pacientes hospitalizados/día, y se realizaron 1.737 intervenciones automatizadas (6,53% del total de ordenes médicas), de las cuales se aceptaron 65,69% (éxito).

Conclusiones: La implantación de sistemas de soporte a la toma de decisiones clínicas, permite ampliar los pacientes y fármacos monitorizados, optimizando el tiempo invertido por el farmacéutico. La aparición simultánea de la alerta durante la prescripción puede haber contribuido al mayor porcentaje de éxito observado.

PALABRAS CLAVE

Sistemas de soporte a la toma de decisiones clínicas; Alerta automatizada; Insuficiencia renal

Clinical decision-making support systems in renal failure

Abstract

Introduction: Support systems in clinical decision-making use individual characteristics of the patient to generate recommendations to the clinician.

Objective: To assess the impact of a tool for adjusting drug dosing in renal failure as a support system in clinical decision-making regarding the level of acceptance of the interventions as well as the time invested by the pharmacist.

Method: Non-randomized, prospective and hospital interventional study comparing pre- and post-implementation phases of an automated renal function alert system, carried out at two county hospitals. Forty drugs were monitored before the intervention (2007). The blood work of the patients receiving any of these drugs was reviewed. In case of impaired renal function, an adjustment recommendation was inserted in the medical prescription. If the physician accepted it, it was rated as success. The average time was 1 minute per blood work reviewed and 3 minutes per recommendation. An automated adjustment recommendation system according to renal function with alert pop-ups was implemented in 2008 for 100 drugs. Later (2009), the number of interventions and the success rate for this tool were assessed and compared.

Results: Pre-implementation phase. 28,234 electronic medical prescriptions corresponding to a mean number of 205 hospitalized patients/day were validated and 4,035 blood works were reviewed. One hundred and twenty-one pharmaceutical interventions (0.43% of the medical prescriptions) were inserted. A success rate of 33.06% of the interventions was obtained. The time invested by the pharmacist for consulting the blood works and making the recommendations was 73.3 hours (67.25 hours corresponding to patients without renal function impairment and in whom no intervention was made).

Post-implementation phase. 26,584 electronic medical orders corresponding to 193 hospitalized patients/day were validated and 1,737 automated interventions were performed (6.53% of total medical orders), of which 65.69% were accepted (success).

Conclusions: The implementation of clinical decision-making support systems allows extending the number of patients and drugs monitored, optimizing the time invested by the pharmacist. Simultaneous occurrence of an alert during prescription may have contributed to the greater success rate observed.

KEYWORDS

Clinical decision-making support systems; Automated alert; Renal failure

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: emartinezbernabe@salutms.cat (E. Martínez Bernabé).

Introducción

Los sistemas de soporte a la toma de decisiones clínicas (CDSSs) son sistemas electrónicos diseñados para ayudar a la toma de decisiones clínicas, en los que las características individuales de los pacientes se utilizan para generar recomendaciones que son presentadas a los clínicos para su consideración. Aunque éstos han mostrado ser efectivos para mejorar los procesos en la calidad de la atención en diversos entornos, la evidencia publicada sobre los resultados clínicos, económicos y su eficiencia es escasa y poco consistente debido a la heterogeneidad de los estudios¹.

Kawamoto y cols. (2005), realizaron una revisión sistemática de la literatura para evaluar que sistemas de soporte a la decisión clínica mejoraban la práctica clínica. Incluyeron 70 estudios e identificaron 15 características de los sistemas de soporte a la decisión cuya importancia se repetía en la literatura. El análisis de regresión logística identificó 4 de éstos factores como predictores independientes de mejoras en la práctica clínica, éstos eran: provisión automática como parte de los flujos de trabajo del clínico ($p < 0,001$), provisión de recomendaciones proactivas ($p < 0,0187$), disponer del sistema de soporte en el mismo momento y lugar de la toma de decisiones clínicas ($p < 0,0263$), y los sistemas de soporte informatizados ($p < 0,0294$). De los 32 sistemas que poseían estas 4 características, 30 (94%) mejoraron significativamente la práctica clínica. Además, observaron que los sistemas más efectivos eran aquellos que requerían documentar la razón por la cual no se aplicaban las recomendaciones, aquellos que proveían de feedback periódico al clínico sobre el cumplimiento de las recomendaciones y aquellos que comparaban la toma de decisiones con el paciente².

Bates y cols. (2003) identificaron 10 principios básicos para mejorar la efectividad de los CDSSs. Estos fueron: agilidad, usabilidad, información a tiempo real, integrada en los flujos de trabajo del usuario, proactividad ofreciendo una alternativa o cambio de orientación, acceso a información adicional sólo en caso requerido, monitorización del impacto y feedback e información permanentemente actualizada³.

Bindoff y cols. (2007) evaluaron un CDSSs que permitía identificar problemas relacionados con los medicamentos (PRM). Observaron que el sistema detectaba significativamente mayor número de PRM que los detectados por el revisor experto, con una tasa de falsos positivos inferior al 10%. Hubo una mayor incidencia de errores potenciales omitidos por parte del revisor experto, que fueron automáticamente detectados y reparados por el sistema⁴.

Osheroff y cols. (2007) desarrollaron una hoja de ruta basada en tres pilares básicos para mejorar la implementación de los CDSSs e incentivar su uso, teniendo como objetivo final mejorar la calidad de los servicios de salud. Estos pilares eran: aplicar el mejor conocimiento disponi-

ble en el momento disponible, máxima adaptabilidad y usabilidad y el mantenimiento y la mejora continuada⁵.

Kuperman y cols. (2007) clasificaron los CDSSs relacionados con la medicación en dos niveles, básico y avanzado. El nivel básico, incluiría alertas de alergia a fármacos, duplicidades, interacciones fármaco-fármaco, guías de dosificación básicas como dosis, posología y vía administración por defecto, así como formularios de ayuda o protocolos para medicamentos de uso restringido. El nivel avanzado incluiría recomendaciones asociadas a condiciones clínicas, como dosificación en insuficiencia renal, en poblaciones especiales como pacientes geriátricos o pediátricos, medicamentos contraindicados en embarazo y lactancia o en determinadas patologías (porfiria, miastenia gravis) y recomendaciones de dosis asociadas a datos analíticos por ejemplo anticoagulantes, o niveles plasmáticos de fármaco como antiepilépticos, aminoglucósidos, digoxina⁶.

Sin embargo, debemos considerar que un excesivo número de alertas puede conducir a la fatiga de alertas u omisión de información importante por parte del usuario. La selección de las alertas más relevantes o la creación de CDSSs a medida podrían contribuir a disminuir este efecto⁷.

Las organizaciones sanitarias deberían trabajar en la implementación de CDSSs y promover la creación de una infraestructura constituida por distintos profesionales (médicos, enfermeras, farmacéuticos, informáticos...) que lidere la implantación de los CDSSs, su mantenimiento y actualización, así como la monitorización de la efectividad de estos sistemas y el establecimiento de feedback continuo con los usuarios^{8,9}.

El proyecto 2020 de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), como parte de sus objetivos y líneas estratégicas, hace referencia a la implementación de un sistema de prescripción electrónica asistida, integrado en la historia clínica, que incluya bases de datos de información de medicamentos para la toma de decisiones clínicas⁸.

En nuestra institución existe un equipo multidisciplinar (Comisión IOMFAR: Grupo de informatización de la orden médica-farmacia) constituido por representantes de servicios médicos de distintas especialidades, farmacéuticos, enfermería e informáticos, responsable del mantenimiento e implementación de mejoras del programa de prescripción electrónica de desarrollo propio e implementación de sistemas de soporte a la toma de decisiones, en respuesta a las aportaciones y sugerencias propias y/o proporcionadas por el resto de profesionales.

Objetivo

Evaluar el impacto de una herramienta de ajuste de fármacos en insuficiencia renal como sistema de soporte en la toma de decisiones clínicas en cuanto al grado de aceptación de las intervenciones y en el tiempo invertido por el farmacéutico.

Método

Diseño

Estudio cuasi-experimental del tipo antes y después.

Período

La fase anterior a la intervención fue de septiembre 2007 a febrero 2008. La intervención se realizó entre marzo y junio de 2008. La fase posterior de evaluación de la intervención fue de septiembre 2008 a febrero 2009.

Ámbito y población

Organización sanitaria integrada que gestiona dos hospitales generales comarcales que reúnen 247 camas de hospitalización convencional y que dan asistencia a una población de referencia de 218.000 habitantes. La prescripción es 100% electrónica y se dispone de historia clínica electrónica con acceso a todas las pruebas complementarias. La aplicación de orden médica electrónica (OME) es de desarrollo propio y está activa desde el año 2003. Incluye sistemas de soporte a la prescripción como interacciones farmacológicas, recomendaciones de dosis, posología, vía de administración y recomendaciones de manipulación. También incluye información económica y sobre seguridad del fármaco con iconos de fácil acceso y conexiones a bases de datos de medicamentos y protocolos terapéuticos. La OME también incluye una comunicación directa de mensajería entre farmacia y los médicos prescriptores. Todas las OME son validadas diariamente por el Servicio de Farmacia.

Criterios de inclusión y exclusión

En los períodos analizados se incluyeron todas las prescripciones realizadas los días laborables en los dos hospitales de agudos y los tres socio-sanitarios. Se excluyeron las prescripciones realizadas los sábados y domingos.

Fase anterior a la intervención

Se consensuaron los medicamentos de la guía farmacológica de los cuáles se haría seguimiento de dosis según el grado de función renal del paciente. Después de la revisión sistemática de la literatura y la capacidad logística de seguimiento por parte de los farmacéuticos se seleccionaron 40 fármacos de la guía farmacoterapéutica: todos los antibióticos además de alopurinol, metformina y digoxina. La monitorización de los fármacos según función renal la realizaba el farmacéutico durante la validación diaria de las OME. Si aparecía una nueva prescripción de uno de los medicamentos consensuados consultaba la analítica del paciente. Posteriormente a la

prescripción inicial del medicamento, cada lunes se volvían a revisar sistemáticamente todas las analíticas de los pacientes del centro que tuvieran prescripciones previas de los medicamentos monitorizados, por si había cambios de recomendaciones durante el ingreso. En la analítica del paciente se consultaba la función renal, valor de filtrado glomerular o aclaramiento de creatinina (CICr) según la fórmula MDRD-4 (Modificación of Diet in Renal Disease). Si se precisaba un ajuste de dosis, el farmacéutico insertaba su comunicación en la OME que podía ser visualizada por el médico y personal de enfermería de forma emergente durante 48 horas. Diariamente el farmacéutico registraba en una hoja de recogida de datos, el censo de pacientes hospitalizados, el total de órdenes médicas validadas, el número de analíticas revisadas, el número de comunicaciones insertadas en las OME y, de forma prospectiva, si las recomendaciones propuestas habían sido aceptadas o no. El tiempo medio invertido por el farmacéutico en consultar la analítica era de 1 minuto/paciente. Si era necesario insertar una recomendación en la OME, se invertía un tiempo medio de 3 minutos/recomendación. La estimación del tiempo medio se realizó haciendo la media durante un día laborable de todos los tiempos invertidos por los farmacéuticos del servicio en consultar las analíticas así como en insertar las recomendaciones en la orden médica.

Intervención

En 2008 se inició la implementación de CDSSs o alertas avanzadas ligadas a condiciones clínicas del paciente mediante la conexión directa de la aplicación OME a la base de datos de laboratorio. La Alerta Automatizada de Función Renal (AAFR) establece una recomendación de dosis en pacientes con alteración de la función renal según el valor de filtrado glomerular de la analítica más reciente (CICr según MDRD-4). Entre marzo-junio 2008 se procedió al consenso e implantación en la Orden Médica Electrónica del sistema de soporte de ajuste de dosis en insuficiencia renal (Fig. 1). Se ampliaron el número de medicamentos con recomendaciones después de una revisión sistemática de la literatura y se seleccionaron 100 fármacos. El sistema de soporte se visualizaba en la OME a través del icono de un riñón que informaba del resultado del CICr y la recomendación de dosis de cada fármaco según función renal (Fig. 2).

Evaluación de la intervención

Entre septiembre de 2008 y febrero 2009 se realizó el seguimiento de las recomendaciones de dosis según función renal que el sistema AAFR efectuaba. Diariamente el farmacéutico registraba el censo de pacientes hospitalizados, el total de OME validadas, el total de AAFR con

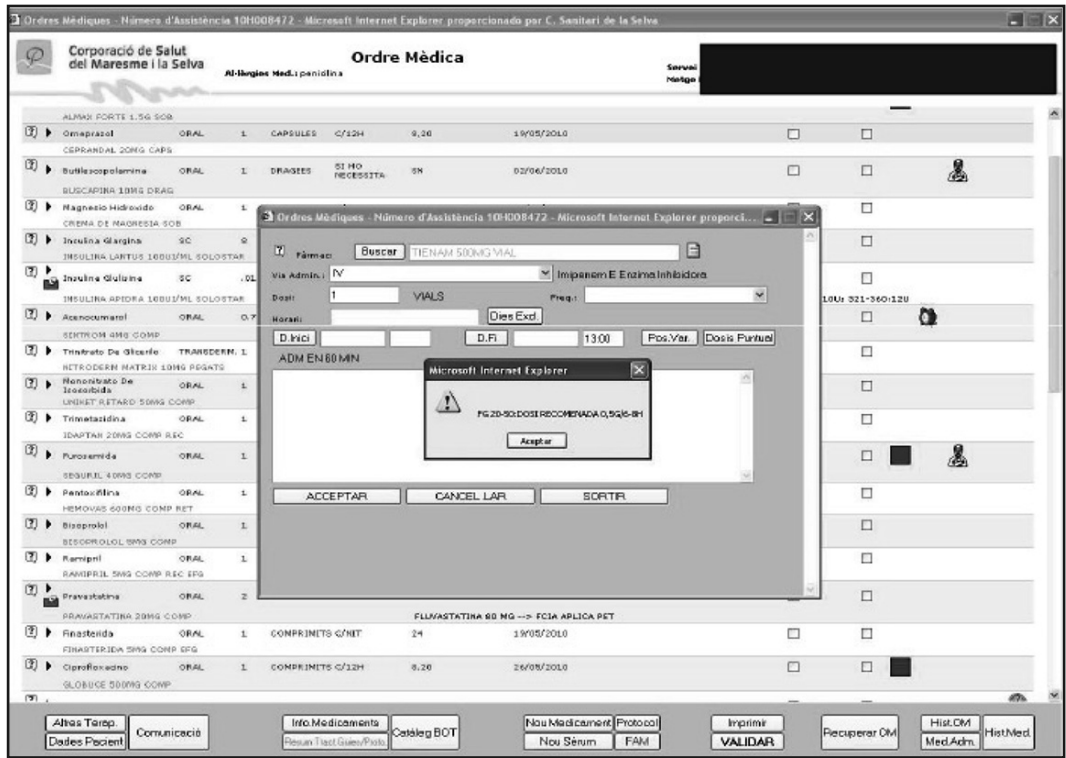


Figura 1. Alerta Automatizada de Función Renal. Mensaje emergente en la Orden Médica durante la prescripción.

recomendaciones de dosis y de forma prospectiva si las recomendaciones propuestas habían sido aceptadas por los clínicos. El farmacéutico no invirtió ningún tiempo para la monitorización de fármacos según función renal.

Análisis estadístico

Se analizaron conjuntamente los datos correspondientes a los dos hospitales de agudos. No se calculó previamente el tamaño de la muestra, se consideró que la muestra de OME prescritas en dos periodos de 6 meses era

suficiente para demostrar diferencias entre los periodos pre y post intervención. Para cada uno de los periodos se presenta el porcentaje de intervenciones realizadas sobre el total de OME prescritas, y el porcentaje de intervenciones aceptadas sobre el total de intervenciones realizadas (porcentaje de éxito). La comparación tanto del porcentaje de intervenciones realizadas, como del porcentaje de éxito entre los dos periodos pre y post implantación del sistema AAFIR, se realizó mediante la distribución de chi-cuadrado y se consideró estadísticamente significativa una diferencia con un valor de $p < 0,05$.

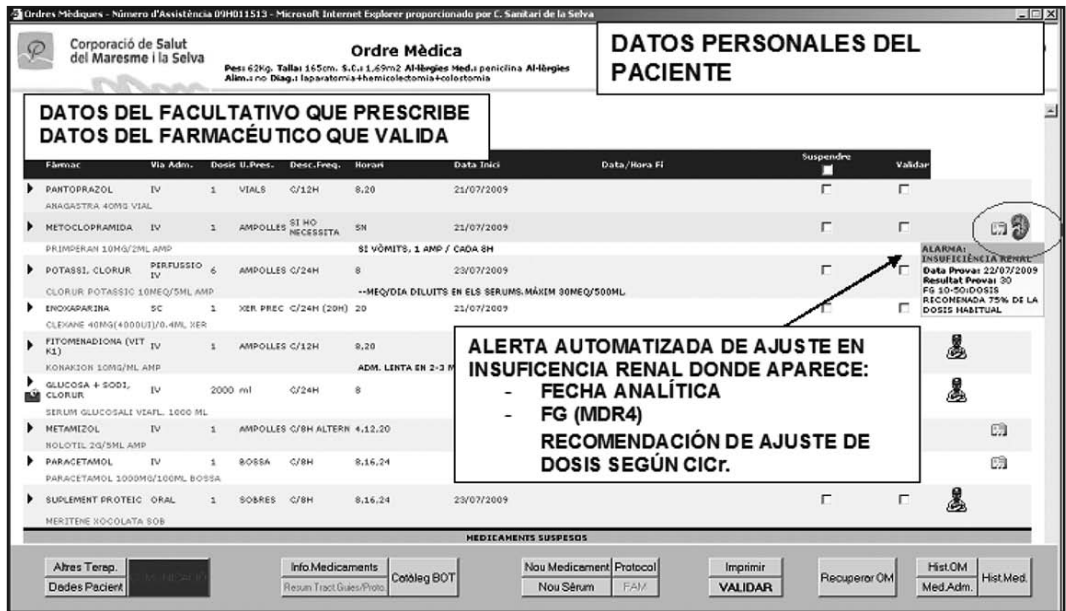


Figura 2. Alerta Automatizada de Función Renal que persiste en la Orden Médica mientras persiste la alteración analítica.

Resultados

En el periodo previo a la AAFR, se validaron un total de 28.234 OME, correspondientes a un promedio de 205 pacientes ingresados/día, y se revisaron un total de 4.035 analíticas correspondientes a pacientes cuyas OME contenían alguno de los 40 medicamentos que requerían ajuste según función renal.

121 OME (0,43% del total de OME validadas) correspondían a pacientes con función renal alterada y cuya prescripción contenía alguno de los fármacos monitorizados, requirieron intervención farmacéutica de ajuste posológico según función renal, insertándose una comunicación por el farmacéutico en la OME.

Al día siguiente, se analizaba si las intervenciones habían sido aceptadas. Se obtuvo éxito en el 33,06% de los casos.

El tiempo total invertido por el farmacéutico en consultar analíticas y realizar recomendaciones en la Comunicación de OME fue 73,3 horas, de las cuales 67,25 correspondían a pacientes sin alteración de la función renal y en los que no se realizó ninguna intervención.

En el periodo posterior a la implantación de la AAFR, se validaron un total de 26.584 OME, correspondientes a un promedio de 193 pacientes hospitalizados/día, realizándose intervención automatizada en el 6,53% del total de OME. (1.737 OME correspondientes a pacientes con alteración renal según última analítica y que contenían alguno de los medicamentos que precisaban ajuste).

Se obtuvo aceptación inmediata de la intervención automatizada (éxito) en el 65,69% de los casos (Tabla 1).

Discusión

Los resultados de nuestro estudio, son consistentes con los reportados por otros autores en cuanto a la idoneidad de disponer de sistemas informatizados que ofrecen información proactiva al clínico, a tiempo real e integrado en los flujos de trabajo, permitiendo la selección de todos los pacientes objeto de intervención incrementando la calidad y la eficiencia del proceso^{2,3,6,7,8,9,10}.

En cuanto a las limitaciones del estudio, cabe decir que no se registró el número total de intervenciones telefónicas adicionales en casos severos ni el tiempo invertido en estas intervenciones, lo que podría considerarse una limitación en la fase previa, en la que el tiempo global invertido por el farmacéutico sería superior al calculado.

Otra limitación podría ser la diferencia de fármacos monitorizados en ambas fases, 40 en la fase inicial y posteriormente la ampliación a 100 fármacos en la fase de alerta automatizada. En la primera fase se seleccionaron 40 fármacos por ser fármacos de elevada prescripción y necesidad de ajuste según función renal (principalmente antibióticos) y se limitó la cifra por la imposibilidad de monitorizar sistemáticamente y de forma manual todos los fármacos que requieren ajuste posológico en insuficiencia renal. La selección de los fármacos también podría conllevar un sesgo de selección. Ambos hechos dificultan una posible comparación entre las dos fases en cuanto a las intervenciones realizadas por medicamento y el éxito estas intervenciones, como se ha analizado en otros estudios^{11,12} aunque éste no era el objetivo del estudio.

También podrían haberse registrado las intervenciones y el éxito por servicios o por facultativo^{11,12}, para poder establecer feed-back posterior con los equipos.

Según nuestra experiencia, la automatización de las alertas ha permitido, por una parte aumentar el número de fármacos a monitorizar sin representar mayor carga de trabajo para el farmacéutico que la implementación de la información en el maestro de medicamentos, así como incrementar el número de pacientes que se beneficiarán de la intervención farmacéutica automatizada, favoreciendo la selección instantánea del paciente objeto de intervención, es decir, sólo aquellos pacientes con función renal alterada y a los que se les prescribe alguno de los fármacos que requieren ajuste serán objeto de alerta.

Por otra parte, la valoración por parte del médico de la alerta emergente al prescribir el fármaco, evitaría exponer al paciente a un posible riesgo por dosificación o posología no adecuadas. Esta exposición podría ser de alrededor de 24 h, coincidiendo con el siguiente pase de visita, exceptuando casos severos o contraindicados, en

Tabla 1. Resultados pre y post implantación de la Automatización de la Intervención Farmacéutica en Insuficiencia Renal

	Pre-implantación AAFIR	Post-implantación AAFIR	p
Total OME	28.234	26.584	
Analíticas revisadas	4.035	0	
Tiempo invertido farmacéutico en consulta analítica (h)	67,25	0	
Tiempo invertido farmacéutico en intervención farmacéutica (h)	6,05	0	
Tiempo total invertido farmacéutico (h)	73,3	0	
N.º total intervenciones	121 (farmacéutico)	1.737 (automatizadas)	
% intervenciones sobre el total de oME	0,43%	6,53%	p < 0,0001
% éxito total intervenciones	33,06%	65,69%	p < 0,0001

OME: Orden Médica Electrónica.








ICONO	ALERTA
	FUNCION RENAL
	K⁺ plasmático
	INR
	Hb en prescripción eritropoyetina
	Recuento neutrófilos en prescripción de factores estimulantes de colonias de granulocitos.
	Digoxinemia
	Interacciones

Figura 3. Alertas Automatizadas incorporadas en la orden médica.

que el farmacéutico, además de insertar la recomendación en la OME, contactaba telefónicamente con el médico. Desde nuestro punto de vista, la alerta simultánea a la prescripción puede haber contribuido a duplicar el éxito en las intervenciones.

El mantenimiento de la herramienta AAFR implica la implementación de la recomendación de ajuste según función renal de los fármacos que se incorporan en la guía farmacoterapéutica y la actualización de los existentes de forma constante.

Posteriormente, se han implementado otras alertas avanzadas ligadas al valor de la última analítica, que, de forma similar a la AAFR, aparecen en la OME como mensaje emergente en el momento de la prescripción y permanecen en la OME mientras persiste la alteración analítica (Fig. 3):

- Nivel de potasio en pacientes en tratamiento con fármacos que alteran el potasio plasmático, en tratamiento con suplementos de potasio, o con resinas intercambiadoras de iones como tratamiento de la hiperpotasemia.
- INR en pacientes en tratamiento con acenocumarol.
- Digoxinemia en pacientes en tratamiento con digoxina.
- Hemoglobina en pacientes en tratamiento con eritropoyetina.
- Neutrófilos totales en pacientes en tratamiento con factores estimulantes de colonias.

Actualmente existen otras alertas avanzadas en fase de estudio, como el ajuste de fármacos en insuficiencia hepática y la optimización del tratamiento antimicrobiano mediante la visualización de resultados de microbiología (cultivos) desde la OME.

En nuestra institución, el desarrollo propio del software por parte del Servicio de Informática interno facilita la incorporación de los sistemas de soporte básicos y avanzados en la OME, así como la integración total de la

OME con el resto de aplicativos de la historia clínica electrónica (pruebas radiológicas, datos de laboratorio, receta electrónica, historia clínica de asistencia primaria, etc.).

La Comisión IOMFAR, promueve el desarrollo y la actualización de los sistemas de soporte, gracias a la implementación continua de mejoras y al feedback reportado por los usuarios, que es analizado y consensado, dando lugar a un sistema flexible, ágil y acorde a las necesidades.

Algunos de los aspectos que podrían mejorarse en nuestro CDSSs serían:

- Incorporar un aviso automatizado cuando los parámetros analíticos vuelven a la normalidad para restablecer el tratamiento habitual. En algunas ocasiones, un ajuste posológico no resulta adecuado cuando se restablece la función renal y este hecho pasa inadvertido por el clínico al desaparecer el icono de alerta cuando mejora la función renal, perpetuándose el ajuste realizado previamente en la OME cuando ya no es necesario.
- Monitorización automatizada de la aceptación o no de las alertas. Se recomienda monitorizar con qué frecuencia las alertas aparecen y el porcentaje de alertas aceptadas⁶.
- Monitorización automatizada de las alertas por Servicios Médicos y facultativos, para proveer de feedback posterior a los equipos.
- Analizar el motivo de las alertas obviadas. Solicitar la justificación por parte del médico de la no aceptación de las alertas para analizar las causas y detectar posible fatiga de alertas^{6,7}.

En definitiva, la amplia penetración de los CDSSs requiere de un feed-back continuo entre el equipo asistencial y el equipo responsable de su mantenimiento, una búsqueda activa permanente sobre qué información proporcionar, en qué momento y a qué persona, dise-

ñando CDSSs preferentemente selectivos (por especialidades o colectivos profesionales) para evitar saturar el sistema y conseguir el efecto deseado, así como una evaluación crítica de las consecuencias no intencionadas de la implementación de los CDSSs, como errores inesperados y/o fatiga de alertas¹.

Agradecimientos

Al Departamento de Informática y a la Comisión multidisciplinar IOMFAR por su excelente labor en el mantenimiento y la mejora continuada de la orden médica electrónica.

Bibliografía

- Bright, T. J., Wong, A., Dhurjati, R., Bristow, E., Bastian, L., Coeytaux, R. et al. Effect of clinical decision-support systems. A systematic review. *Ann Intern Med.* 2012;157(1): 29-43.
- Kawamoto K, Houlihan CA, Balas EA, Lobach DF. "Improving clinical practice using clinical decision support systems: a systematic review of trials to identify features critical to success". *BMJ.* 2005;330:765.
- Bates DW, Kuperman GJ, Wang S, Gandhi T, Kittler A, Volk L et al. Ten commandments for effective clinical decision support: making the practice of evidence-based medicine a reality. *J Am Med Inform Assoc.* 2003;10(6):523-30.
- Bindoff IK, Tenni PC, Peterson GM, Kang BH, Jackson SL. Development of an intelligent decision support system for medication review. *J Clin Pharm Ther.* 2007;32(1):81-8.
- Osheroff JA, Teich JM, Middleton B, Steen EB, Wright A, Detmer DE. A roadmap for national action on clinical decision support. *J Am Med Inform Assoc.* 2007;14(2):141-5.
- Kuperman GJ, Bobb A, Payne TH, Avery AJ, Gandhi TK, Burns G et al. "Medication-related clinical decision support in computerized provider order entry systems: a review". *J Am Med Inform Assoc.* 2007;14(1):29-40.
- Kesselheim AS, Cresswell K, Phansalkar S, Bates DW, Sheikh A. Clinical decision support systems could be modified to reduce 'alert fatigue' while still minimizing the risk of litigation". *Health Aff.* 2011;30(12):2310-7.
- Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Iniciativa 2020. Líneas estratégicas y objetivos. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 2011. Disponible en: http://www.sefh.es/sefhpdfs/desarrollo_2020.pdf. Consultado Diciembre 2013.
- Bonnabry P. Prescription informatisée et pharmacien hospitalier: quelles synergies? *SMI.* 2007;23(62):13-17.
- Campos Fernández de Sevilla MA, Tutau Gómez F, Gallego Úbeda M, Delgado Téllez L. "Desarrollo de un software integrado de ayuda a la validación farmacéutica". *Farmacia Hospitalaria.* 2012;36 (5):351-5.
- Devesa García, C. Matoses Chirivella MC, Peral Ballester L, Sanz Tamargo G, Murcia López AC, Navarro Ruiz A. "Atención farmacéutica en pacientes ingresados con insuficiencia renal". *Farmacia Hospitalaria.* 2012;36(6):483-91.
- Andreu MM, Gómez MFH, de Rozas Aparicio CS, Santos MTB. Intervención farmacéutica en pacientes con insuficiencia renal: Ajuste posológico de antibióticos. *Aten Farm.* 2011;13(4):206-14.



COMUNICACIÓN BREVE

Análisis de las causas de suspensión de tratamiento con triple terapia antiviral en pacientes con hepatitis C

J. Ruiz Ramos, L. Lorente Fernández, I. Gil Gómez, M. Cueto Sola, E. Monte Boquet y J. L. Poveda Andrés

¹Sevicio de Farmacia. Hospital Universitari i Politècnic. La Fe. Valencia. España.

Resumen

Objetivo: Evaluar las causas de suspensión de tratamiento frente a Hepatitis C que reciben triple terapia antiviral (peginterferon + ribavirina + inhibidor de proteasa).

Métodos: Estudio observacional retrospectivo de pacientes que iniciaron triple terapia antiviral entre enero 2012 - marzo 2013 y suspendieron el tratamiento antes de completar el mismo.

Resultados: De 156 pacientes que iniciaron triple terapia, 41 interrumpieron el tratamiento: Diecinueve por toxicidad, siendo dermatológica en siete pacientes (36,8%), intolerancia en seis (31,6%) y hematológica en cuatro (15,8%). Dieciséis pacientes suspendieron todo el tratamiento por ineficacia. El grupo de pacientes con mayor porcentaje de fracasos por ineficacia fueron los "no respondedores" (32,3%) mientras que el grupo de pacientes "recidivantes" fueron el grupo con mayor porcentaje de suspensiones por toxicidad (15,6%). Dos pacientes fallecieron durante el tratamiento por neumonía.

Conclusiones: La triple terapia frente a VHC está asociada a un número importante de fracasos terapéuticos tanto por toxicidad como por ineficacia.

Analysis of the causes leading to withdrawal of the treatment with triple antiviral therapy for hepatitis C patients

Abstract

Objective: To assess causes of suspension of hepatitis C treatment in patients receiving triple antiviral therapy (peginterferon + ribavirin + protease inhibitor).

Methods: Retrospective observational study of patients who received triple antiretroviral therapy against hepatitis C between January 2012 - March 2013 and discontinued their treatment.

Results: Of 156 patients who initiated therapy, 41 discontinued treatment: Nineteen due to adverse events, being dermatological events in seven patients (36.8 %), intolerance in six (31.6%) and hematologic toxicity in four (15.8%) . Sixteen patients discontinued treatment for being ineffectiveness. Patients with higher inefficacy failure rate were "null-responders" (32.3%) while the group of "relapsers" were the one with the highest rate of toxicity suspensions (15.6%). Two patients died during treatment for pneumonia.

Conclusions: Triple therapy with boceprevir and telaprevir is associated with a significant number of treatment failures due to toxicity and ineffectiveness.

PALABRAS CLAVE

Teleprir; Boceprevir; Efectividad; Toxicidad

KEYWORDS

Telaprevir; Boceprevir; Effectiveness; Safety

Farm Hosp. 2014;38(3):223-226

Farm Hosp. 2014;38(3):223-226

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jrzs@gmail.com (Jesús Ruiz Ramos).

Introducción

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es una patología que afecta a cerca de 200 millones de personas en el mundo¹, siendo el genotipo 1 el más extendido en la población mundial². Hasta hace unos años, su tratamiento estaba basado en la administración conjunta de ribavirina e interferón alfa, alcanzándose respuesta viral sostenida (RVS) en el 40-50% de los pacientes infectados por el VHC genotipo 1^{3,4}. La aparición de boceprevir y telaprevir, dos inhibidores de proteasa, ha supuesto un gran avance en el tratamiento de esta enfermedad. La combinación de peginterferón alfa y ribavirina junto a boceprevir o telaprevir ha permitido alcanzar porcentajes de RVS del 60-80% para pacientes con genotipo 1 no tratados previamente^{5,6} así como aumentar de forma muy importante los porcentajes de curación en pacientes que fracasaron previamente al tratamiento con biterapia (peginterferón y ribavirina) o que presentaron recaída de la enfermedad^{7,8}.

No obstante, los ensayos clínicos también mostraron un número importante de abandonos de tratamiento antes de completar el mismo, tanto por falta de respuesta virológica como por toxicidad. Los pacientes no respondedores a la terapia previa con interferón y ribavirina fueron el grupo con mayor número de abandonos en los ensayos clínicos^{9,10}. Con respecto al perfil de toxicidad, la intolerancia gastrointestinal para boceprevir, la toxicidad dermatológica para telaprevir así como la toxicidad hematológica para ambos fármacos fueron las principales causas de reacción adversa grave así como de abandono para estos fármacos¹¹.

Dado el elevado número de pacientes que han iniciado tratamiento con estos nuevos fármacos así como el elevado coste del mismo, planteamos realizar este estudio cuyo objetivo es evaluar las causas de suspensión de tratamiento en pacientes con infección por VHC que reciben triple terapia antiviral [peginterferon + ribavirina + inhibidor de proteasa (IP)].

Materiales y método

Se diseñó un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron aquellos pacientes con VHC que iniciaron triple terapia antiviral en el periodo comprendido entre enero de 2012 y marzo de 2013 y que suspendieron el tratamiento antes de completar el mismo.

Se analizaron las causas que motivaron la suspensión de la terapia antiviral y la semana de tratamiento en el momento de finalizar la misma. Así mismo, se estudió en cada subgrupo de pacientes (no tratados previamente, recidivantes, respondedores nulos y respondedores parciales al tratamiento previo con interferón y ribavirina, así como pacientes trasplantados y co-infectados por VIH independientemente de su respuesta previa) la causa de suspensión del tratamiento. Los efectos adversos que

motivaron las suspensiones de tratamiento se clasificaron de acuerdo a la clasificación World Health Organization grading scale. Los resultados obtenidos se analizaron con el programa SPSS 17.0, utilizando la prueba estadística Ji-cuadrado o el Test exacto de Fischer para determinar si existían diferencias significativas en el porcentaje de suspensiones entre los diferentes subgrupos de pacientes estudiados.

Resultados

De los 156 pacientes que iniciaron triple terapia antiviral durante el periodo de estudio, 41 (26,3%; IC 95%: 19,1-33,2%) interrumpieron el tratamiento antes de completar el mismo. Las características de estos pacientes se muestran en la tabla 1.

De los 41 pacientes, 29 suspendieron el tratamiento con telaprevir, suponiendo el 27,6% del total de los pacientes que iniciaron telaprevir y 12 suspendieron el tratamiento con boceprevir, suponiendo el 23,5% del total de pacientes que iniciaron terapia con boceprevir. No se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de suspensiones entre ambos fármacos ($p = 0,271$). El motivo de suspensión fue toxicidad en 19 (46,3%) pacientes, falta de respuesta viral en 16 (39,0%), abandono voluntario del tratamiento en cuatro (9,8%) y exitus del paciente en dos (4,9%), ambos casos por neumonía. Las causas que motivaron la suspensión en cada subgrupo de pacientes se encuentran reflejadas en la tabla 2.

Los pacientes recidivantes y los co-infectados por VIH fueron los subgrupos con mayor porcentaje de suspensiones por toxicidad, suponiendo un 15,6% y un 16,7% de suspensiones del total de pacientes tratados en cada

Tabla 1. Características de pacientes con suspensión de tratamiento incluidos en el estudio (n = 41)

Edad media (SD)	54,7 (8,8) años
Hombres (%)	26 (63,4)
Subtipo VHC genotipo 1	1A: 33,3% 2A: 77,7%
Mediana carga viral basal (rango)	2.573.021 IU/ml (50.000-22.440.000)
Grado de fibrosis	F2: 18,4% F3-F4: 71,1% Trasplantados: 10,5%
Tratamiento	Boceprevir: 33,3% Telaprevir: 77,7%
Características analíticas basales [Media (SD)]	
Hemoglobina (g/dL)	13,4 (2,1)
Plaquetas (mm ³)	149.700 (95.500)
Albúmina (g/dL)	3,6 (0,9)

Tabla 2. Suspensiones por ineficacia y toxicidad por tipo de paciente

	Ineficacia	Toxicidad
N.º de pacientes (%)*		
Naive	3 (6,5)	5 (10,9)
Respondedores parciales	2 (10,0)	3 (15,0)
Recidivantes	0 (0,0)	7 (15,6)
No respondedores	11 (32,2)	3 (8,8)
Desconocido	0 (0,0)	1 (8,3)
VIH	0 (0,0)	1 (16,7)
Trasplantados	3 (15,8)	1 (5,3)
Albúmina < 3,5 g/dL	2 (9,1)	7 (31,8)
Plaquetas < 100.000/mm ³	7 (14,9)	7 (14,9)
Fibrosis: F2 o FK = 7,6-9,4 kPa	2 (5,5)	4 (11,1)
F3 o FK = 9,5-14 kPa	4 (8,2)	10 (20,4)
F4 o FK = 14 kPa	10 (14,1)	5 (7,0)

*Refleja el porcentaje de suspensiones de cada subgrupo con respecto al total de pacientes de ese subgrupo que iniciaron tratamiento durante el período de estudio. FK = Fibroscan; Kpa = Kilopascalas.

uno de estos grupos respectivamente. No obstante, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos estudiados ($p = 0,722$).

De los 19 pacientes que suspendieron tratamiento por toxicidad, en siete pacientes (36,8%) fue por toxicidad dermatológica de grado 3. Dos de estos pacientes recibían boceprevir y cinco telaprevir ($p = 0,965$). Seis pacientes (31,6%) suspendieron el tratamiento por intolerancia al mismo, dos de los cuales recibían boceprevir y cuatro telaprevir. Cuatro pacientes (15,8%) suspendieron el tratamiento por toxicidad hematológica (tres de grado 3 y un caso por plaquetopenia grado 4), habiendo recibido todos ellos tratamiento con telaprevir. Tres de estos pacientes recibieron transfusiones sanguíneas y tres eritropoyetina antes de decidir la suspensión del tratamiento. Todos los pacientes que suspendieron el tratamiento por toxicidad hematológica presentaban niveles de plaquetas inferiores a 90.000/mm³ (Media: 67.200 (SD:16.800) /mm³) y niveles de hemoglobina inferiores a 12 g/dL (10,5 (1,0) g/dL) en el momento de iniciar el tratamiento con telaprevir. Las otras causas de suspensión incluyeron toxicidad hepática grado 3 (1 paciente) y afectación ocular relacionada con interferón (1 paciente). La presencia de valores de albúmina inferiores a 3,5 g/dL al inicio de tratamiento se asoció a un mayor porcentaje de suspensiones por toxicidad (31,8% vs 8,9%; $p=0,002$). La suspensión ocurrió en un 26,3% de los casos durante las primeras cuatro semanas de tratamiento, en un 15,8% durante las semanas cuatro y ocho y en un 57,9% a partir de la semana ocho.

El 26,3% de los pacientes suspendieron el tratamiento antes de la semana cuatro del inicio de la triple terapia, y el 52,6% lo hizo pasada la semana ocho de tratamiento.

El 68,4% de los pacientes que suspendieron el tratamiento por toxicidad continuaron con biterapia.

De los 16 pacientes que suspendieron el tratamiento completo por ineffectividad antes de completar el mismo, diez recibían telaprevir y seis boceprevir. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,317$). La fase donde ocurrió la suspensión fue en nueve casos (56,2%; [IC 95%: 31,9-80,6%]) durante el tratamiento con boceprevir o telaprevir, en seis [37,5%; (13,8-61,2%)] durante la fase de lead-in y en uno [6,3%; (0,0-18,1%)] después de haber completado el tratamiento con telaprevir, durante el tratamiento con ribavirina y peginterferón (breakthrough). El subgrupo de pacientes con mayor porcentaje de fracasos por ineffectividad fue el de los "no respondedores" (el 32,3% de los que iniciaron triple terapia tuvieron que suspender el tratamiento por falta de respuesta) ($p < 0,010$). Por otro lado, el grupo de pacientes con fibrosis grado 4 presentó un mayor porcentaje de suspensiones por ineficacia respecto al grupo de pacientes con un menor grado de fibrosis, aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas (14,1% vs 7,1%; $p = 0,150$).

Discusión

Los resultados del presente trabajo muestran que la triple terapia frente al VHC está asociada a un número importante de fracasos terapéuticos tanto por toxicidad como por ineffectividad.

Con respecto a las suspensiones por toxicidad, los ensayos clínicos mostraron que estos tratamientos están asociados a un número importante de casos de toxicidad grave, fundamentalmente de tipo dermatológico con telaprevir, intolerancia con boceprevir, así como anemia con telaprevir y boceprevir¹¹. En nuestro estudio la discontinuación del tratamiento por toxicidad estuvo comprendida entre el 5 y 16% en todos los subgrupos de pacientes, obteniendo similares resultados que en los ensayos clínicos pivotales^{5,6,12}. Dos pacientes fueron exitus por neumonía durante el tratamiento, recibiendo ambos telaprevir. La aparición de neumonía asociada al tratamiento con telaprevir ya fue descrita en los ensayos clínicos pivotales y posteriormente han aparecido más casos publicados¹³. Debido a la posible gravedad de la misma, conviene vigilar la presencia de síntomas iniciales relacionados con la aparición de infección pulmonar durante el tratamiento con la terapia antiviral.

En base a los resultados de los estudios observacionales CUPIC y ATU, la toxicidad de estos tratamientos en pacientes con elevado grado de fibrosis y cirrosis descompensada es superior que en pacientes con estadio menos avanzado de la enfermedad¹⁴. En nuestro estudio, el porcentaje de suspensiones por toxicidad fue muy superior en el grupo de pacientes con fibrosis grado 3-4 e hipoalbuminemia que en aquellos con fibrosis grado 2. Por tanto, debería tenerse especial precaución a la hora de

empezar tratamiento con boceprevir o telaprevir en estos grupos de pacientes con estadios más avanzados de la enfermedad.

Con respecto a los resultados de falta de efectividad, destaca el elevado grupo de fracasos en pacientes no respondedores. El 32,2% de los pacientes que iniciaron tratamiento suspendieron el mismo por falta de respuesta virológica. No obstante, este dato es inferior al publicado en los ensayos clínicos. En el ensayo REALIZE, el porcentaje de fracasos virológicos en pacientes no respondedores tratados con telaprevir fue del 47%⁷. Con respecto a boceprevir, los resultados del estudio PROVIDE, a pesar de no mostrar datos de suspensiones durante el tratamiento por ineficacia, el porcentaje de pacientes con RVS en la semana 48 fue únicamente del 38%¹⁰. En pacientes trasplantados que recibieron triple terapia antiviral, el porcentaje de suspensiones fue también elevado (15,8%). La eficacia de la triple terapia antiviral en este grupo de pacientes aún no está del todo establecida, presentando resultados dispares en cuanto a porcentajes de fracaso virológico en el reducido número de estudios publicados^{15,16}.

Como limitación principal de nuestro estudio se encuentra el reducido número de pacientes, que impide obtener diferencias significativas en la toxicidad e inefectividad entre los diferentes subgrupos estudiados. Son necesarios estudios prospectivos con boceprevir y telaprevir con mayor número de pacientes para poder determinar qué subgrupos de pacientes presentan más problemas con estos tratamientos y pueden beneficiarse en mayor medida de las nuevas terapias antivirales frente al VHC.

Bibliografía

1. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2009;29(Suppl. 1):74-81.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2011;55:245-64.
3. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002; 347:975-82.
4. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2009;361:580-93.
5. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2405-16.
6. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;31;364(13):1195-206.
7. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011; 364(25):2417-28.
8. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1207-17.
9. Butt AA, Kanwal F. Boceprevir and telaprevir in the management of hepatitis C virus-infected patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012;54(1):96-104.
10. Vierling J, Flamm S, Gordon S, Lawitz E, Bronowicki JP et al. Efficacy of Boceprevir in Prior Null Responders to Peginterferon/Ribavirin: The PROVIDE Study. Presented at 62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. November 4-8, 2011, San Francisco, California.
11. Sitole M, Silva M, Spooner L, Comee MK, Malloy M. Telaprevir versus boceprevir in chronic hepatitis C: a meta-analysis of data from phase II and III trials. *Clin Ther*. 2013;35(2):190-7.
12. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011; 364(25):2417-28.
13. Tieghi T, Marocco R, Belvisi V, Del Borgo C, Savinelli S, Lichtner M et al. Legionella pneumophila pneumonia during telaprevir-based triple therapy for HCV chronic hepatitis. *Infection*. 2013;22.
14. D'Ambrosio R, Colombo M. Safety of direct antiviral agents in real life. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2013;45S5:S363-S366.
15. Coilly A, Roche B, Dumortier J, Leroy V, Botta-Fridlund D, Radenne S et al. Safety and Efficacy of Protease Inhibitors to Treat Hepatitis C After Liver Transplantation, a Multicenter Experience. *J Hepatol*. 2013;29.
16. Herzer K, Papadopoulos-Köhn A, Timm J, Paul A, Jochum C, Gerken G. HCV reinfection after liver transplantation. Management and first experiences with telaprevir-based triple therapy. *Dtsch Med Wochenschr* 1946. 2013;138(36):1759-64.



COMUNICACIÓN BREVE

Intervenciones farmacéuticas relacionadas con la prevención de errores de medicación en la transición asistencial de pacientes tratados con apomorfina

M. Ucha Samartín¹, A. Martín Vila², C. López Vidal³, M. Caaamaño Barreiro¹ y G. Piñeiro Corrales⁴

¹Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (Xerencia de Xestión Integrada de Vigo). ²Farmacéutico Interno Residente. Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (Xerencia de Xestión Integrada de Vigo). ³Médico Diplomado en Medicina Geriátrica. Complejo Residencial de Atención a Personas Dependientes de Vigo (Complejo I). ⁴Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Jefe de Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (Xerencia de Xestión Integrada de Vigo). España.

Resumen

La transición de los pacientes entre los diferentes niveles asistenciales constituye un proceso de especial riesgo en la producción de errores de medicación. El objetivo de este trabajo es mostrar el papel del farmacéutico en la prevención errores para garantizar una farmacoterapia segura y transversal de los pacientes.

Estudio transversal, observacional y descriptivo en un Complejo Hospitalario Universitario que cuenta con un Servicio de Farmacia que integra atención especializada a pacientes hospitalizados y a residentes de centros sociosanitarios. Se analizó la transición asistencial de una paciente tratada con Apomorfina para determinar los puntos clave de actuación del farmacéutico. Se recogieron datos demográficos, patología e historia farmacoterapéutica, así como los episodios de transición asistencial, a través del programa de Farmacia y la historia electrónica.

El farmacéutico realizó tareas de adecuación, conciliación, gestión e información de la medicación al equipo asistencial para prevenir errores de medicación en la transición asistencial de pacientes tratados con fármacos de especial manejo.

En conclusión este trabajo representa los puntos críticos de intervención del farmacéutico como coordinador de la farmacoterapia segura y transversal de los pacientes.

PALABRAS CLAVE

Continuidad asistencial; Farmacéutico; Centros sociosanitarios; Apomorfina

Prevention of medication errors in healthcare transition of patients treated with apomorphine

Abstract

The transition of patients between different levels of care process is a particular risk in the production of medication errors. The aim of this paper is to analyze the role of the pharmacist in preventing errors transition care to ensure a safe and cross pharmacotherapy of patients.

Transversal, observational and descriptive study in a University Hospital that has a pharmacy service that integrates specialized inpatient care and health centers. Transition of care a patient treated with Apomorfina was analyzed to determine the key points of action of the pharmacist. Demographics, disease and medication history, and care transition episodes were collected through the pharmacy program and electronics history.

The pharmacist did tasks adapting, reconciliation, management and reporting of medication to the health care team to prevent medication errors in care transition of patients treated with drugs requiring special handling .

In conclusion, this work represents perfectly the key role of the pharmacist as coordinator of safe and transverse pharmacotherapy of patients.

KEYWORDS

Continuity of care; Pharmaceutical; Health centers; Apomorphine

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marisol.ucha.sanmartin@sergas.es (Marisol Ucha Samartín).

Introducción

Las líneas de tratamiento en la enfermedad de Parkinson (EP) pasa por opciones terapéuticas no invasivas, como la levodopa/carbidopa o benserazida, los agonistas dopaminérgicos no ergóticos, o los inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa, a opciones terapéuticas más invasivas como la infusión continua de apomorfina, la estimulación cerebral, o la infusión intestinal de levodopa/carbidopa¹.

La apomorfina es un fármaco agonista dopaminérgico de administración preferentemente subcutánea en infusión continua (bomba específica) o bolos (presentación "*pen tipo insulina*"), debido a su pequeña vida media y su rápido metabolismo². Este medicamento ha demostrado mejorar los síntomas motores con una disminución media del 85% del tiempo en OFF³. Pero a pesar de considerarse un excelente fármaco, presenta complicaciones técnicas en las que la implicación del paciente o cuidador son fundamentales para garantizar la eficacia y seguridad del tratamiento².

La transición de los pacientes entre los diferentes niveles asistenciales constituye un proceso de especial riesgo en la producción de errores de medicación (EM), fundamentalmente como consecuencia de la falta de comunicación, la pérdida de información, y la falta de coordinación-integración entre profesionales y el paciente⁴. Se estima que hasta un 60% de los EM están causados por una inadecuada continuidad farmacoterapéutica y falta de estrategias de conciliación de la medicación⁵.

El flujo de utilización de medicamentos en los centros sociosanitarios (CSS) supone un proceso de especial riesgo, así se ha demostrado en el estudio cualitativo de eventos adversos en CSS (EARCAS), donde la medicación es la causa más frecuente de estos eventos⁶.

La repercusión clínica y económica de los EM durante la transición asistencial es considerable, y está generando la necesidad de crear programas que implanten estrategias de mejora que eviten estos eventos⁷.

Con este trabajo se pretende describir las actuaciones del farmacéutico especialista integrado en el equipo asistencial de un CSS, en la prevención de los EM en la transición asistencial. Para ello, se presenta un caso clínico real sobre los errores producidos con el tratamiento de Apomorfina de una paciente con EP.

Método

Estudio transversal, observacional y descriptivo en un Complejo Hospitalario Universitario (Gerencia de Gestión Integrada de Vigo) que cuenta con un Servicio de Farmacia que integra atención especializada a pacientes hospitalizados y a residentes de CSS. La atención farmacéutica en CSS se realiza a través de la incorporación a media jornada-completa de un farmacéutico en el equipo asistencial, el cual se encarga fundamentalmente de realizar el

seguimiento, la conciliación y validación de la historia farmacoterapéutica de los residentes.

Se analizó el caso de una paciente diagnóstica de Parkinson avanzado a tratamiento domiciliario con Apomorfina que sufrió EM en todas las transiciones asistenciales. Basado en este caso se describen los puntos críticos de actuación del farmacéutico del CSS para dar continuidad y prevenir EM.

Se recogieron datos demográficos, patología e historia farmacoterapéutica, así como los episodios de transición asistencial, a través del programa de Farmacia (SILICOM) y la historia electrónica (IANUS). Las directrices seguidas para ello, cumplen con la Ley Orgánica de Protección de Datos⁸.

Resultados

Mujer de 78 años, diagnosticada de EP (año 2000), y con antecedentes de hipertensión, espondiloartrosis, meningioma parietal, y carcinoma basocelular (extirpado 2009). No presenta alergias medicamentosas conocidas.

Errores de medicación en las transiciones asistenciales

– *Traslado de CSS Privado a CSS Público (con cambio de Área Sanitaria)*: La residente ingresa en el CSS público, con un informe médico donde consta su medicación oral y subcutánea (Tabla 1). Ésta última hace referencia a una bomba de infusión continua de apomorfina más plumas de rescate del mismo fármaco, que recibe desde el 2007.

La dosis total de apomorfina no se reflejó en la historia clínica ni en el informe procedente del CSS privado (Tabla 1). En la historia clínica, la dosificación del medicamento para la bomba de infusión, se expresa en ml/hora sin especificarse la dosis diaria ni las horas de infusión de la apomorfina.

La pauta posológica de la apomorfina de rescate, estaba incompleta en el informe del CSS privado (Tabla 1: 1-0-1 "si bloqueo", sin especificar mg o ml). Mientras que en la historia electrónica, se prescribió "a demanda" en la última consulta al servicio de neurología, 11 meses antes del traslado, con unas recetas electrónicas dispensadas en las que constaba un régimen posológico de "*un pen cada 72h*".

– *Estancia en el CSS público*: La primera noche de administración de la apomorfina en el nuevo CSS se generaron EM debido a la falta de entrenamiento e información sobre la administración del fármaco. De manera que, la infusión finalizó seis horas antes de lo esperado y los rescates fueron de la décima parte de la dosis prescrita.

– *Traslado del CSS público al Hospital de Referencia*: Tras 11 días la paciente es trasladada en fin de semana, al servicio de urgencias del hospital de referencia por una infección urinaria. Durante el primer día de ingreso, se

Tabla 1. Descripción de la historia farmacoterapéutica procedente del Centro Sociosanitario Privado

Medicamento	Dosis	Frecuencia
Apomorfina 50 mg/ 10 ml	Sin especificar	Cada 24 horas
Apomorfina pluma	1-0-1	En Rescate
Levodopa/Carbidopa 250/25 mg	3/4-1/2-1/2-1/2-3/4	9-12-15-18-21 horas
Levodopa/Carbidopa Retard 200/50 mg	2	a las 23 h
Clonazepam 2 mgs	2	a las 23 h
Mirtazapina mg	1	a las 23 h
Amilorida/hidroclorotiazida 5/50 mg	1	al desayuno
Citalopram 30 mg	1	al desayuno
Alprazolam 25 mg	1-1-1	desayuno-comida-cena
Trazodona 100 mg	0,5	en la cena.
Omeprazol 20 mg	1	en el desayuno

retrasó 2,5 horas el inicio de la perfusión de apomorfina, y tampoco se le administró fármaco de rescate, lo inestabilizó seriamente a la paciente. La duración de su estancia hospitalaria fue de 7 días y su tratamiento de EP previo se mantuvo tras el alta.

Actuaciones de Farmacéutico/ Equipo multidisciplinar

– *Traslado de CSS Privado a CSS Público (con cambio de Área Sanitaria)*: En la primera transición asistencial (la mañana siguiente al ingreso), el farmacéutico junto con el médico del CSS realizaron la conciliación de la medicación (a través de la historia electrónica, la entrevista familiar y se contactó con el equipo asistencial del CSS anterior), para determinar la dosis y tiempo de infusión de la apomorfina (100 mg a administrar a 1,3 ml/hora) y su duración (de 9 h a 23 h), y la dosis del fármaco en dispositivo pluma para los rescates. Por otro lado, el farmacéutico gestionó la compra de apomorfina (medicamento no incluido en la guía farmacoterapéutica) a través del Servicio de Farmacia del Hospital de Referencia.

Tras los problemas de administración detectados el primera noche, y ante las discordancias encontradas entre las recetas prescritas (cada 72 h) y la estabilidad del fármaco (48 h) según ficha técnica⁹, el farmacéutico contactó con el Centro de Información de Medicamentos del Hospital y con el laboratorio de comercialización del fármaco, para aclarar su estabilidad y administración. Un equipo del laboratorio (encargado de formar a familiares y cuidadores), revisó la bomba (donde se detectaron piezas defectuosas) y formó al personal de enfermería del CSS público.

El farmacéutico elaboró y distribuyó al personal sanitario del CSS, notas informativas sobre la conservación y custodia de la apomorfina.

– *Traslado del CSS público al Hospital de Referencia*: La integración de la farmacoterapia de los CSS en el programa de farmacia del Hospital de Referencia y en la historia electrónica, permitió detectar la ubicación de la medicación.. Esto facilitó su gestión por parte del farmacéutico de guardia del Servicio de Farmacia durante el fin de semana, a través de un préstamo interno desde el CSS.

Además, detectó y solventó nuevamente un error en la administración por bomba del medicamento por parte del personal de enfermería del hospital, debido a la falta de conocimiento del manejo del fármaco.

Finalmente, todos los errores potenciales y que alcanzaron al paciente se comunicaron al Sistema de Notificación y Aprendizaje para la Seguridad del Paciente del Complejo Hospitalario.

Discusión

El tratamiento con Apomorfina es complejo y requiere una adecuada formación y entrenamiento de los profesionales, del paciente o sus cuidadores. Como se presenta en este trabajo, su manejo inadecuado puede tener repercusiones clínicas negativas⁹ para el paciente (probablemente el desajuste de la medicación neurológica al ingreso en el Servicio de Urgencias, favoreció una estancia de 7 días).

Tal y como se refleja en este caso, los pacientes crónicos, polimedicados y de edad avanzada son los más susceptibles de sufrir EM en la transición asistencial¹⁰. Además, este trabajo representa a la perfección las carencias en este proceso. En todos los traslados se producen diferentes errores relacionados con el mismo fármaco, donde la falta de información, coordinación y formación fueron los principales desencadenantes⁵.

La gestión integrada del Servicio de Farmacia del Hospital sobre la farmacoterapia de los residentes ingresados en CSS, favoreció la logística del medicamento de manera precoz, además de prevenir la mayoría de EM. Poniéndose de manifiesto una vez más, la importancia de la figura del farmacéutico en la transición segura y continua de la farmacoterapia¹¹.

Este trabajo muestra el papel del farmacéutico como figura clave en el desarrollo de estrategias de conciliación en CSS, destacando muchas de las actuaciones avaladas y fomentadas desde el grupo de trabajo de Atención Integral al Paciente Crónico y Frágil (CRONOS)¹².

La integración del farmacéutico en equipos asistenciales especializados ha sido demostrado mejorar la utilización de medicamentos en diferentes áreas del hospital¹³⁻¹⁴. En este trabajo también refleja este hecho en los CSS vinculados a Servicios de Farmacia del Hospital, consiguiendo una farmacoterapia segura y eficiente¹⁵.

Como conclusión, este caso se presenta como una reflexión sobre esta problemática existente en nuestro Sistema Sanitario, donde todos los profesionales deben aunar esfuerzos y establecer estrategias de continuidad asistencial basadas en actuaciones de conciliación de medicación, de estandarización en la derivación de pacientes, de aplicación de nuevas tecnologías, y de educación e implicación de los pacientes en su autocuidado.

Bibliografía

- Ossig C, Reichmann H. Treatment of Parkinson's disease in the advanced stage. *J Neural Transm*. 2013;120:523-9.
- Kulisevsky J, Luquin MR, Arbelo JM, Burguera JA, Carrillo F, Castro A et al. Enfermedad de Parkinson avanzada. Características clínicas y tratamiento. Parte II. *Neurología*. 2013;28:558-83.
- Chaudhuri KR, Crichley P, Abbott RJ, Pye IF, Millac PA. Subcutaneous apomorphine for on-off oscillations in Parkinson's disease. *Lancet*. 1988;2:1260.
- Kripalani S, LeFevre F, Phillips CO, Williams MV, Basaviah P, Baker DW. Deficits in communication and information transfer between hospital-based and primary care physicians: implications for patients safety and continuity of care. *JAMA*. 2007;297:831-41.
- Rozich J, Resar R. Medication safety: one organization's approach to the Challenger. *J Clin Outcomes Manag*. 2001;8:27-34.
- Estudio EARCAS: Eventos adversos en residencias y Centros asistenciales sociosanitarios, Madrid: Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad; 2011. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EARCAS.pdf>.
- Forster AJ, Murff HJ, Peterson JF, Gandhi TK, Bates DW. The incidence and severity of adverse events affecting patients after discharge from the hospital. *Ann Intern Med*. 2003;138:161-7.
- Real Decreto 1720/2001 del 21 de diciembre por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. Disponible en: http://www.boe.es/aeboe/consultas/bases_datos/doc.php?id=BOE-A-2008-979.
- Ficha Técnica de Apomorfina. Agencia Española del Medicamento. Acceso Febrero 2014. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/72074/P_72074.pdf
- Kwan JL, Lisha L, Sampson M, Shojania KG. Medication reconciliation during transitions of care as a patient safety strategy. *Ann Intern Med*. 2013;158:397-403.
- Hume AL, Kirwin J, Bieber HL, Couchenour RL, Hall DL, Kennedy AK et al. Improving care transitions: current practice and future opportunities for pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2012;32:e326-37.
- Papel del farmacéutico especialista en la coordinación sociosanitaria. Grupo de Trabajo CRONOS. Acceso en febrero 2014. Disponible en: http://gruposedetrabajo.sefh.es/cronos/images/documentos/Documentos/Informe_Libro_Blanco_Farmaceutico_Especialista_En_La_Coordinacion_Sociosanitaria.pdf
- Ucha Samartín M, Pichel Loureiro A, Martínez López de Castro N, Vázquez López C, Benito Alvarez I, Amador Barciela L. Análisis de los problemas relacionados con los medicamentos tras la integración de un farmacéutico en un servicio de urgencias. *Emergencias* 2012;24:96-100.
- Becerril Moreno F, Bustamante Munguira E, García Verdejo JA, Bartual Lobato E, Ros Martínez M, Merino de Cós P. Gestión de riesgos en un servicio de Medicina Intensiva: conciliación de la medicación. *Farm Hosp*. 2013;37(6):514-20.
- Real Decreto-Ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del SNS y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. Acceso en febrero 2014. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2012/04/24/pdfs/BOE-A-2012-5403.pdf>



REVISIÓN

Nuevos fármacos en el abordaje terapéutico de la hepatitis C

R. Jiménez Galán, Á. Albacete Ramírez, P. Monje Agudo, Y. Borrego Izquierdo y R. Morillo Verdugo

Hospital Universitario de Valme. España.

Resumen

Objetivos: Analizar la eficacia y seguridad de los nuevos agentes antivirales directos (AAD) que formaran parte del arsenal terapéutico para el tratamiento de la hepatitis C.

Método: Se realizó una búsqueda en la base de datos electrónica PubMed, de artículos publicados Febrero de 2014 que cumplieran los siguientes criterios: ensayos clínicos (EC) en fase II o III y cuyos objetivos fueran evaluar la eficacia y seguridad de nuevas generaciones de inhibidores de la proteasa (IP) frente al VHC, excluyendo con boceprevir y telaprevir.

Resultados: Se incluyeron de 24 EC que incluyen asociaciones de AAD con ribavirina (RBV) y con o sin peginterferon (PegINF) y asociaciones de varios AAD. Los resultados de daclatasvir con PegINF y RBV no han sido muy satisfactorios. Por el contrario, sofosbuvir es activo en todos los genotipos virales y permite ser administrado en regímenes libres de PegINF. Alrededor del 90% de los pacientes naïve alcanzan respuesta viral sostenida (RVS), y no llegan al 80% en pretratados. En cuanto a la segunda generación de IP NS3/4A, destacar a simeprevir, con respuestas próximas al 90% en pacientes naïve y cercanas al 80% en pretratados. Entre las combinaciones de AAD evaluadas, sofosbuvir y daclatasvir y sofosbuvir y ledipasvir alcanzan el 100% de respuesta en no respondedores a triple terapia con boceprevir y telaprevir.

Conclusiones: Las nuevas generaciones de AAD frente al VHC van a suponer un aumento de las tasas de curación en todos los subtipos de pacientes, a través de regímenes más sencillos y mejor tolerados.

PALABRAS CLAVE

Hepatitis C crónica; Terapia; Agente antiviral directo

New drugs in the treatment of chronic hepatitis C

Abstract

Objectives: To analyze the efficacy and safety of the new direct antiviral agents (DAA) that will become the new therapeutic arsenal for the treatment of hepatitis C.

Methods: We carried out a research in the electronic database with the following criteria: phase II and III clinical trials (CT) published until February 2014. The Mesh term used was "chronic hepatitis C" and "therapy". Studies with boceprevir or telaprevir were excluded. For the analysis of efficacy, we evaluated the rate of Sustained Viral Response (SVR), and for the safety, side effects and safety-related discontinuations were analyzed.

Results: We included 24 CT that include associations with ribavirine (RBV) with or without peginterferon (PegINF) and associations of several DAA. The results associated of daclatasvir with PegINF and RBV have not been very successful. On the contrary, sofosbuvir presents activity in all viral genotypes. Sofosbuvir may be administered in free PegINF regimens. Around 90% of naïve patients achieve sustained virological response (RVS) and 80% in previously treated. In relation to second wave of NS3/4A protease inhibitors, simeprevir has achieved RVS in 90% of naïve patients and close to 80% in previously treated. The main combination of DAA were sofosbuvir and daclatasvir and sofosbuvir and ledipasvir. Both have achieved SVR in 100% of patients who previously had virological failure after receiving a protease inhibitor regimen with boceprevir or telaprevir.

Conclusions: The new generation of AAD for the treatment of hepatitis C will lead to higher response rates in all subtypes of patients with lower complexity regimens and better tolerated.

KEYWORDS

Chronic hepatitis C; Therapy; Direct acting antiviral

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rociojg85@hotmail.com (Rocío Jiménez Galán).

Introducción

El virus de la hepatitis C (VHC) constituye un problema de salud a nivel mundial afectando a más de 170 millones de personas en el mundo. Es la principal causa de cirrosis hepática y hepatocarcinoma. En conjunto, estos datos sugieren que el VHC es responsable de aproximadamente un millón de muertes al año¹.

La evolución del tratamiento en los últimos años ha sido francamente espectacular. Hasta el año 2011 la terapia estándar y única disponible consistía en la biterapia de interferon pegilado (PegINF) alfa-2a o alfa 2b junto con ribavirina (RBV) administrada durante 24 o 48 semanas². Sin embargo, con esta terapia, sólo el 50% de los pacientes infectados por el genotipo 1 alcanzaban Respuesta Viral Sostenida (RVS) y con una tasa de efectos adversos importantes. En el año 2011, cambió por completo el escenario terapéutico del tratamiento de la hepatitis C con la aparición de la primera generación de inhibidores de la proteasa del VHC: Boceprevir (BOC) y Telaprevir (TVR)³. Ambos fármacos han sido aprobados por la EMA (European Medicines Agency)⁴ y por la FDA (U.S Food and Drug Administration)⁵ para el tratamiento de pacientes naïve y previamente tratados infectados por el genotipo 1. Esta terapia es lo que conocemos como la "triple terapia" ya que requiere su administración en combinación con PegINF y RBV. La aparición de los Agentes Antivirales directos (AAD) permite alcanzar tasas de RVS significativamente mayores^{6,7,8} comparado con la biterapia^{2,9} (59-73% vs 23-50%) ofreciendo así la oportunidad de curación a pacientes que tienen muy pocas probabilidades de responder al tratamiento con PegINF y RBV o que previamente habían fracasado a la biterapia. Sin embargo, a pesar de los grandes beneficios clínicos conseguidos con la aparición de los inhibidores de la proteasa, también conlleva una serie de inconvenientes; por una lado la aumento considerable de efectos secundarios comparado con la biterapia con PegINF+RBV¹⁰, que además éstos pueden resultar de carácter grave y afectar de forma importante a la calidad de vida del paciente, y por otro lado la necesidad de administrar estos fármacos junto con PegINF y RBV, suponiendo esto un incremento importante de la complejidad del régimen terapéutico.

Actualmente están apareciendo nuevas generaciones de inhibidores de la proteasa del VHC. Algunos de ellos, como es el caso de sofosbuvir y simeprevir han sido aprobados recientemente por la FDA, otros se encuentran ya en estudios en fase III. Este nuevo panorama terapéutico pretende por una lado, mejorar las tasas de RVS en aquellos pacientes con una perfil desfavorable, como son los no respondedores a tratamiento previo y cirróticos, y por otro lado, el desarrollo de regímenes menos complejos y con una tasa inferior de efectos adversos. Paralelamente, estos nuevos fármacos no sólo están siendo evaluados en pacientes con genotipo 1, sino también en otros genoti-

pos con el fin de buscar regímenes mejor tolerados libres de interferon (INF).

Por tanto, el objetivo de este estudio, es analizar la eficacia y seguridad de los nuevos AAD que un futuro muy próximo formaran parte del arsenal terapéutico para el tratamiento de la hepatitis C.

Material y métodos

Se realizó una búsqueda en la base de datos electrónica PubMed de artículos publicados sin restricción de idioma hasta Febrero de 2014 en los que se evaluará la eficacia y seguridad de nuevas generaciones de AAD dirigidos frente al VHC. Los criterios de inclusión fueron: diseño del estudio (ensayos clínicos (EC) en fase II o III) y cuyos objetivos fueran evaluar la eficacia y seguridad de nuevas generaciones de inhibidores de la proteasa (IP) frente al VHC. Los criterios de exclusión fueron: EC fase I, estudios con fármacos inhibidores de la proteasa de primera generación (boceprevir y telaprevir).

Para llevar a cabo la búsqueda se utilizó como término MESH "chronic hepatitis C", "therapy" y posteriormente se limitó la búsqueda por EC fase II y III y por fecha.

Para el análisis de la eficacia, la variable principal considerada fue la tasa de RVS: porcentaje de pacientes con carga viral negativa 12 o 24 semanas después de finalizar el tratamiento antiviral. La eficacia fue analizada en los distintos subgrupos de pacientes: genotipos virales, pacientes naïve o previamente tratados. También se analizaron factores predictores de RVS: presencia o no de cirrosis, genotipo CC vs no CC de la IL28B, genotipo viral 1a vs 1b. En cuanto a la seguridad, se analizaron los efectos adversos más frecuentes asociados al tratamiento con el AAD, así como la tasa de discontinuación por este motivo. Finalmente, también se determinó la tasa de repuntes virológicos y recidiva y su asociación con el desarrollo de resistencias a cada uno de los nuevos fármacos.

Resultados

Un total de 133 artículos fueron filtrados tras la búsqueda. De los cuales, sólo 24 cumplieron los criterios de selección establecidos.

Las características, diseño, población, así como las tasas globales de RVS de los mismos se resumen en la tabla 1. En cuanto al mecanismo de acción que presenta cada AAD, en la figura 1 se muestra el punto exacto en el que actúan inhibiendo la replicación viral.

Inhibidores de la polimerasa NSSA

Daclatasvir

Daclatasvir (BMS-790052) es el primer AAD en su clase que actúa bloqueando la NS5A, proteína clave en la replicación viral del VHC¹¹.

Tabla 1. Diseño, características y tasas globales de RVS obtenidas en cada uno de los ensayos clínicos incluidos

	Fármaco	Diseño estudio	N	Diseño del estudio	Población de estudio	Tasa de RVS
Inhibidores polimerasa NS5B	Daclatasvir	Estudio Pol et al. Daclatasvir + PegINF/RBV vs Placebo+ PegINF/RBV	48	Fase IIa, doble ciego, controlado con placebo	Genotipo 1 Naive No cirróticos	Grupos de tratamiento con daclatasvir: 42-83% Grupo placebo: 25%
		Estudio ELECTRON SOF ± RBV SOF ± PegINF/RBV	95	Fase IIa, abierto, aleatorizado	Genotipos 1, 2 y 3 Naive y no respondedores a PegINF/RBV No cirróticos	SOF +RBV ± PegINF naive: 84-100% SOF monoterapia: 60% SOF +RBV pretratados: 10%
		Estudio Lawitz et al. SOF+ PegINF/RBV TGR	147	Fase II, doble ciego, randomizado, controlado con placebo	Genotipos 1, 2 y 3 Naive No cirróticos	SOF + PegINF/RBV: 90-92% Placebo + PegINF/RBV: 58%
Inhibidores polimerasa NS5B	Sofosbuvir (SOF)	Estudio ATOMIC SOF+ PegINF/RBV TGR	316	Fase IIa, abierto, aleatorizado	Genotipos 1, 4, 5 y 6 Naive No cirróticos	90-91%
		Estudio FISSION SOF+ RBV PegINF/RBV	499	Fase III, no inferioridad, abierto, aleatorizado, control activo	Genotipos 2 y 3 Naive 20% cirróticos	Grupo SOF: 67% Grupo control: 67%
		Estudio NEUTRINO SOF+ PegINF/RBV	327	Fase III, abierto, no comparativo	Genotipos 1, 4, 5 y 6 Naive 17% cirróticos	90%
		Estudio POSITRON SOF+RBV vs Placebo	278	Fase III, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo	Genotipos 2 y 3 intolerantes/incompatibles a PegINF 16% cirróticos	Grupo SOF: 78% Grupo placebo: 0%
		Estudio FUSION SOF+RBV 12 semanas SOF +RBV 16 semanas	195	Fase III, doble ciego, aleatorizado, con control activo	Genotipos 2 y 3 No respondedores a PegINF/RBV 34% cirróticos	SOF+RBV 12 semanas: 50% SOF+ RBV 16 semanas: 73%
Inhibidores proteasa NS3/4A	Faldaprevir	Estudio Osinusi et al. SOF +RBV	50	Fase IIa, abierto, aleatorizado	Genotipo 1 Naive 23% F3-F4	68%
		Estudio SILENC-1 Faldaprevir + PegINF/RBV vs Placebo + PegINF/RBV	429	Fase IIb, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo	Genotipo 1 Naive No cirróticos	Grupo faldaprevir: 72-84% Grupo placebo: 56%
		Estudio SILENC-2 Faldaprevir+ PegINF/RBV	288	Fase IIb, doble ciego, aleatorizado	Genotipo 1 Respondedores parciales y nulos a PegINF/RBV No cirróticos	Respondedores parciales: 32-50% Respondedores nulos: 21-35%

Tabla 1. Diseño, características y tasas globales de RVS obtenidas en cada uno de los ensayos clínicos incluidos (cont.)

	Fármaco	Diseño estudio	N	Diseño del estudio	Población de estudio	Tasa de RVS
Inhibidores proteasa NS3/4A	Simeprevir (SMV)	Estudio DRAGON SMV+ PegINF/RBV TGR vs PegINF/RBV	92	Fase IIb, abierto, aleatorizado, comparativo	Genotipo 1b Naive No cirróticos	Grupo SMV: 77-92% Grupo control: 46%
		Estudio PILLAR SMV+ PegINF/RBV TGR vs Placebo + PegINF/RBV	388	Fase IIb, abierto, aleatorizado, controlado con placebo	Genotipo 1 Naive No cirróticos	71-85%
		Estudio ASPIRE SMV+ PegINF/RBV vs Placebo + PegINF/RBV	462	Fase IIb, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo	Genotipo 1 No respondedores a PegINF/RBV	Grupos SMV: 61-80% Grupo control: 23%
		Estudio Manns et al. Vaniprevir + PegINF/RBV	94	Fase IIa, doble ciego, controlado con placebo	Genotipo 1 Naive No cirróticos	Grupos vaniprevir: 61-84% Grupo placebo: 63%
Combinaciones de AAD	Vaniprevir	Estudio Lawitz et al. Vaniprevir+ PegINF/RBV vs Placebo + PegINF/RBV	211	Fase IIb, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo	Genotipo 1 Tratamiento previo con PegINF/RBV No cirróticos	Grupos Vaniprevir: 67-84% Grupo placebo: 19%
		Estudio Lok et al. Daclatasvir+Asunaprevir ± PegINF/RBV	21	Fase IIa, abierto, aleatorizado	Genotipo 1 Tratamiento previo con PegINF/RBV No cirróticos	64-100%
		Estudio Suzuki et al. Daclatasvir+Asunaprevir ± PegINF/RBV	43	Fase IIa, abierto, de un sólo brazo de tratamiento	Genotipo 1b Respondedores nulos e intolerantes/incompatibles a PegINF+RBV No cirróticos	77% Respondedores nulos: 90% Intolerantes/incompatibles a PegINF+RBV: 67%
Combinaciones de AAD	Daclatasvir + Asunaprevir	Estudio Everson et al. Daclatasvir + Asunaprevir + BMS791325	66	Fase IIa, abierto, aleatorizado	Genotipo 1 Naive No cirróticos	89-94%
		Estudio Sulkowsky et al. SOF +Daclatasvir ± RBV	211	Fase IIa, abierto, aleatorizado	Genotipos 1,2,3 Naive y no respondedores a triple terapia* No cirróticos	Genotipo 2,3: 91% Genotipo 1: 98%

Tabla 1. Diseño, características y tasas globales de RVS obtenidas en cada uno de los ensayos clínicos incluidos

Fármaco	Diseño estudio	N	Diseño del estudio	Población de estudio	Tasa de RVS
Sofosbuvir + Ledipasvir	Estudio LONESTAR SOF+Ledipasvir ± RBV	100	Fase IIa, abierto, aleatorizado	Genotipo 1 no respondedores a triple terapia* 22% cirróticos	95-100%
Faldaprevir + Deleobuvir	Estudio SOUND-C2 Faldaprevir + Deleobuvir ± RBV	362	Fase IIb, abierto, aleatorizado	Genotipo 1 Naïve 9% cirróticos	39-69%
ABT-450/r + ABT-333	Estudio Poordad et al. ABT-450 + ABT-333 + RBV	50	Fase IIb, abierto, no aleatorizado	Genotipo 1 Naïve y respondedores parciales o nulos a PegINF/RBV No cirróticos	Naïve: 93-95% No respondedores: 47%
ABT-450/r + ABT-072	ABT-450/r + ABT-072 + RBV	11	Fase IIa, abierto, de un solo brazo de tratamiento	Genotipo 1 Naïve No cirróticos genotipo CC IL28B	91%

*No respondedores a tratamiento previo con triple terapia con boceprevir o telaprevir.

Combinaciones de AAD

– *Eficacia de daclatasvir en pacientes naïve.* La eficacia de daclatasvir en combinación con pegINF y RBV ha sido evaluada sólo en pacientes naïve con genotipo 1 en un EC en fase II¹². Este estudio incluyó a 48 que fueron asignados aleatoriamente a recibir daclatasvir 3 mg, 10 mg o 60 mg en una dosis diaria (QD) o placebo en combinación con PegINF y RBV durante 48 semanas. Las características fueron similares en los distintos grupos, salvo en los pacientes que recibieron daclatasvir 60 mg, la proporción de pacientes con genotipo no CC de la IL28B fue mayor. El objetivo principal de este estudio fue determinar la tasa de respuesta virológica rápida extendida (RVRe), es decir determinar la proporción de pacientes que alcanzaban carga viral indetectable desde la semana 4 hasta la semana 12 de tratamiento. Como variables secundarias también se determinó la tasa de RVS. Este estudio fue descriptivo, por tanto no pretendía demostrar diferencias estadísticamente significativas entre las distintas terapias evaluadas.

La proporción de pacientes que alcanzaron RVRe fue del 42%, 83% y 75% para las dosis de daclatasvir de 3 mg, 10 mg y 60 mg, respectivamente frente al 8% en el grupo placebo. Mientras que la tasa de RVS en la semana 24 post tratamiento (RVS24) fueron del 42%, 83% y 83% para las dosis de daclatasvir de 3, 10 y 60mg, respectivamente comparada con el 25% en el grupo placebo.

– *Seguridad del tratamiento con daclatasvir.* El 16% de los pacientes discontinuaron el tratamiento por motivos de seguridad. Los efectos secundarios más frecuentes asociados a daclatasvir fueron dolor de cabeza, fatiga y ageusia.

– *Variaciones genotípicas asociadas con resistencia.* En algunos de los pacientes que presentaron fracaso virológico fueron detectados polimorfismos asociados con resistencia a daclatasvir.

Inhibidores de la polimerasa NSSB**Sofosbuvir**

Sofosbuvir (GS-7977) es un análogo de nucleótido que actúa inhibiendo de forma selectiva la polimerasa NS5B (Figura 1), enzima clave en el ciclo de replicación del VHC. Sofosbuvir es un profármaco del 2-desoxi-2-fluoro-2-C-metiluridina monofosfato, que se transforma en el interior de los hepatocitos en su forma activa, provocando así la terminación de la replicación del genoma viral¹³. Los resultados de eficacia y seguridad han llevado a su reciente aprobación por la FDA¹⁴ en pacientes naïve y pretratados con genotipos 1, 2, 3 y 4 del VHC. Como hecho histórico en el tratamiento de la hepatitis C, por primera vez se aprueba una terapia frente al VHC libre de PegINF, aunque sólo en pacientes con genotipos 2 y 3, ya que aquellos infectados por el genotipo 1 o 4 si requieren su administración.

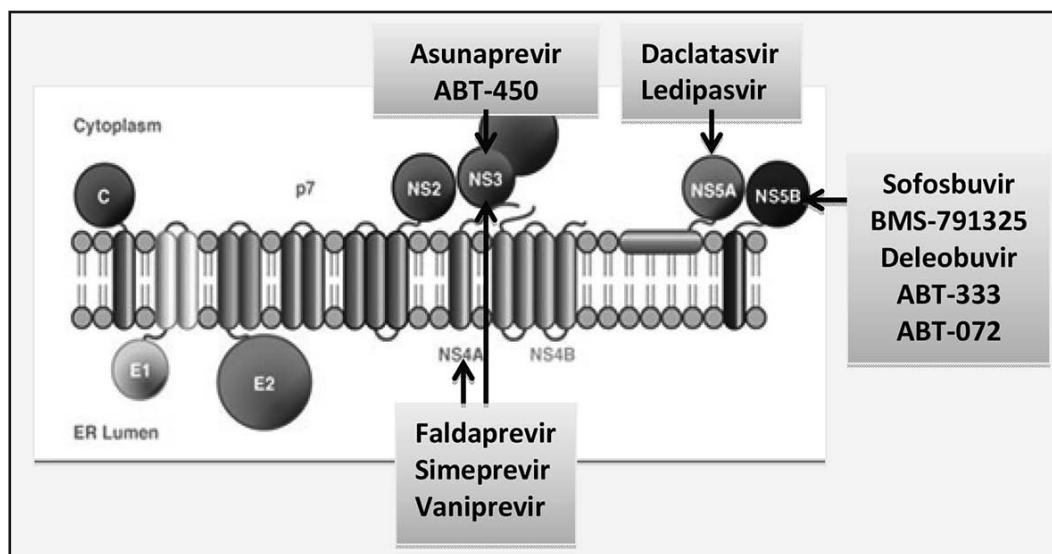


Figura 1. Mecanismo de acción nuevos inhibidores de la proteasa. Modificada de <http://epidemiologiamolecul.com/virus-hepatitis-vhc/>

Tabla 2. Resultados eficacia. Estudio ELECTRON.

Genotipo 1 (n = 35)		Genotipos 2, 3 (n = 60)					
Grupo 1 (pretratados) (n = 10)	Grupo 2 Naïve (n = 25)	Grupo 1 (n = 10)	Grupo 2 (n = 10)	Grupo 3 (n = 10)	Grupo 4 (n = 10)	Grupo 5 (n = 10)	Grupo 6 (n = 10)
SOF + RBV 12 semanas	SOF + RBV 12 semanas	SOF + RBV 12 semanas	SOF + RBV + PegINF 12 semanas	SOF + RBV + PegINF 14 semanas	SOF + RBV + PegINF 16 semanas	SOF 12 semanas	SOF + RBV + PegINF 8 semanas
10,0%	84,0%	100%	100%	100%	100%	60,0%	100%

SOF: Sofosbuvir 400 mg; RBV: Ribavirina.

– *Eficacia de Sofosbuvir en pacientes naïve.* La eficacia y seguridad de sofosbuvir en pacientes naïve ha sido evaluada en todos los genotipos virales. El primer EC en fase II publicado fue el estudio ELECTRON¹⁵ (Tabla 1), en el que se evaluaron distintos regímenes con sofosbuvir, incluyendo aquellos libres de PegINF y la monoterapia con sofosbuvir (Tabla 2). En este estudio se incluyeron pacientes no cirróticos con genotipo 1, 2 y 3. Las tasas de RVS en la semana 12 post tratamiento fueron muy elevadas en todos los subgrupos de pacientes (Tabla 2), 84-100%, a excepción del grupo que recibió monoterapia con sofosbuvir (el 60% alcanzó RVS) y la cohorte de pacientes genotipo 1 previamente tratados (10% presentaron RVS).

Similares tasas de respuestas (85-92%) fueron alcanzadas en otro EC en fase II¹⁶ también realizado en pacientes no cirróticos con genotipos 1, 2 y 3 (Tabla 3). A diferencia del estudio ELECTRON¹⁵, en éste todos los pacientes recibieron triple terapia con sofosbuvir, PegINF y RBV durante 12 semanas seguido de otras 12 semanas de PegINF y RBV en los pacientes con genotipo 2 y 3, mientras que en los pacientes con genotipo 1 se llevó a cabo la terapia guiada por respuesta (TGR), de manera que aquellos pacientes que alcanzaron RVRe recibían 12 semanas adicionales con pegINF y RBV y el resto 36 semanas. La cohorte de pacientes con genotipo 1 comparó distintas dosis de sofosbuvir (200 vs 400 mg al día)

Tabla 3. Resultados de eficacia sofosbuvir. Lawitz et al.

	Genotipo 1 (n = 122)			Genotipos 2, 3 (n = 25)
	(SOF 200 mg/PegINF/RBV) 12 semanas + 36 semanas de pegINF/RBV*	(SOF 400 mg/PegINF/RBV) 12 semanas + 36 semanas de pegINF/RBV*	(Placebo/pegINF/RBV) 12 semanas + 24 semanas de pegINF/RBV*	(SOF 400 mg/PegINF/RBV) 12 semanas
RVS12	90,0%	91,0%	58,0%	92,0%
RVS24	85,0%	89,0%	58,0%	92,0%

SOF: Sofosbuvir; RBV: Ribavirina.

*Se llevó a cabo terapia guiada por respuesta, de modo que los pacientes que alcanzaron Respuesta viral rápida extendida (RVRe), es decir carga viral indetectable entre las semanas 4-12 la duración del tratamiento fue de 24 semanas en lugar de 36 semanas.

Tabla 4. Resultados de eficacia. Estudio ATOMIC

	Cohorte A (n = 52)	Cohorte B (n = 109)	Cohorte C (n = 155)	
	(SOF/PegINF/RBV) 24 semanas*	(SOF/PegINF/RBV) 24 semanas	12 semanas (SOF/PegINF/RBV) +12 semanas con SFV	12 semanas (SOF/PegINF/RBV) + 12 semanas con SFV/RBV
RVS12	90,0%	93,0%		91,0%
RVS24	89,0%	89,0%		87,0%

*En los pacientes de la cohorte A se realizó terapia guiada por respuesta, de modo que aquellos que alcanzaron Respuesta Viral Rápida (RVR), es decir carga viral indetectable en la semana 4 de tratamiento, suspendían el tratamiento en semana 12. La dosis de Sofosbuvir fue de 400 mg en todos los grupos, pegINF 180 mcg/semana y RBV 1.000 o 1.200 mg/día en función del peso.

y fue controlada con placebo, mientras que la otra no. La respuesta fue similar independientemente de la dosis de sofosbuvir y de la realización de TGR (90-92%). Por otro lado, en los pacientes con genotipo 1 se observó que la RVS en la semana 24 post tratamiento se redujo con respecto a la semana 12, mientras que en el grupo placebo se mantuvo igual (Tabla 3).

Los resultados del estudio ATOMIC¹⁷, fueron consistentes con los obtenidos en estudios previos. Este otro EC en fase II fue llevado a cabo en pacientes no cirróticos con genotipos 1, 4, 5 y 6. Las tasas de RVS en la semana 12 y 24 post tratamiento fueron similares en los distintos grupos de tratamiento (90-93% y 87-89%), independientemente de la duración del tratamiento y la realización de TGR (Tabla 4).

Con respecto a los resultados de sofosbuvir en fase III en pacientes naïve, disponemos de los resultados de dos estudios: el estudio FISSION y NEUTRINO¹⁸.

El estudio FISSION¹⁸, fue llevado a cabo en pacientes con genotipos 2 y 3 e incluyó una pequeña proporción de pacientes cirróticos (Tabla 1). En este estudio se comparó la eficacia de la biterapia con sofosbuvir 400 mg al día (QD) y RBV a dosis estándar (1000 mg o 1200 mg en función del peso) durante 12 semanas frente a pegINF alfa 2a (180 mcg/semana) y RBV (dosis diaria de 800 mg) durante 24 semanas. La variable principal de eficacia fue la RVS12.

El tratamiento con sofosbuvir y RBV demostró ser no inferior al régimen con PegINF y RBV ($p < 0,001$), alcanzándose una tasa de RVS12 del 67% en ambos grupos. En los pacientes que recibieron sofosbuvir, la infección por genotipo 2 y la ausencia de cirrosis se correlacionaron de forma significativa con la RVS. Como aspecto a destacar de este estudio es que el grupo control recibió una dosis de RBV inferior.

Por otro lado, el estudio NEUTRINO¹⁸, incluyó a 327 pacientes naïve con genotipos 1, 4, 5 y 6 a recibir triple terapia con sofosbuvir (400 mg al día), RBV y PegINF alfa 2a durante 12 semanas. El endpoint de este estudio fue la RVS12, para demostrar la superioridad del régimen con triple terapia era superior a las tasas de RVS históricamente obtenidas con pegINF y RBV (60%).

El 89% de los pacientes fueron genotipo 1, el 9% genotipo 4 y el restante genotipo 5 o 6. El 17% de los

pacientes fueron cirróticos y el 71% eran portadores del genotipo no CC para la IL28B. Los resultados virológicos demostraron la superioridad del régimen con sofosbuvir, ya que el 90% alcanzaron RVS12 ($p < 0,001$). La respuesta en función del genotipo fue la siguiente: 89% genotipo 1, 96% en genotipo 4 y 100% en genotipos 5 y 6. Al igual que el estudio FISSION, la ausencia de cirrosis fue asociada de forma significativa con la RVS (92% vs 80%), junto con el genotipo de la IL28B (98% en pacientes con genotipo CC vs 87% genotipo no CC).

Las características basales de los pacientes incluidos en los estudios previamente presentados son mixtas. Sólo los EC en fase III (FISSION y NEUTRINO¹⁸) incluyeron una pequeña proporción de pacientes cirróticos (17-20%). Existen datos publicados de un EC en fase II¹⁹ que incluye a 50 pacientes naïve genotipo 1 con características desfavorables (70% genotipo 1a, 83% raza negra, 48% IMC > 30 kg/m², 81% genotipo no CC de a IL28B, 23% F3-F4, 62% Carga viral basal > 800.000 UI/mL). Los pacientes fueron aleatorizados a recibir sofosbuvir (400 mg QD) y RBV a dosis estándar o sofosbuvir a igual dosis y RBV a dosis bajas (600 mg al día) durante 24 semanas. En primer lugar las tasas de RVS24 fueron inferiores a las obtenidos en otros estudios^{18,20} (68% vs 85-89%). Por otro lado, en este estudio se pone de manifiesto el papel clave que juega la RBV en la terapia, debido al incremento de la respuesta observado en los pacientes que recibieron RBV a dosis estándar (68% vs 48%), aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística.

– *Eficacia de Sofosbuvir en pacientes previamente tratados.* Por un lado, el estudio POSITRON²⁰ es un EC doble ciego y controlado con placebo que incluyó a pacientes con genotipos 2 y 3 sin opciones de tratamiento y previamente tratados que habían interrumpido el tratamiento con interferon (INF) por distintos motivos (efectos adversos, decisión del paciente, o intolerancia/incompatibilidad) fueron aleatorizados en proporción 3:1 a recibir tratamiento con Sofosbuvir (400 mg QD) y RBV o placebo. Un 16% de los pacientes incluidos fueron cirróticos.

La tasa de RVS12 y RVS24 fue del 78% (IC 95%; 72-83) en el grupo tratado con sofosbuvir, comparado con el 0% en el grupo placebo ($p < 0,001$). Al igual, que en

el estudio FISSION¹⁸, el genotipo 2 fue identificado como un factor predictor de RVS, ya que el 93% de los pacientes con genotipo 2 obtuvieron RVS frente al 61% de los pacientes con genotipo 3. Además en este estudio, la cirrosis fue asociada con menores tasas de respuesta, especialmente en los pacientes con genotipo 3 (tasas de RVS del 68% en no cirróticos vs 21% en cirróticos), mientras que los pacientes con genotipo 2 no se vieron afectados por este efecto (tasas de RVS del 92% en no cirróticos y 94% en cirróticos).

Por otro lado, en el estudio FUSION²⁰ se incluyeron a pacientes con genotipos 2 y 3 no respondedores al tratamiento previo con PegINF y RBV. En este estudio, la presencia de cirrosis tampoco fue considerada como un criterio de exclusión. Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 a recibir 12 semanas de sofosbuvir y RBV, seguido por 4 semanas de placebo o 16 semanas de tratamiento con sofosbuvir y RBV. La tasa de RVS fue significativamente superior ($p < 0,001$) en el grupo tratado con sofosbuvir y RBV durante 16 semanas (73% vs 50%).

En este estudio, al igual que en los estudios POSITRON²⁰ y FISSION¹⁸, el genotipo 3 fue asociado con tasas de respuesta significativamente menores, ya que el 86% y 94% presentaron RVS en los pacientes con genotipo 2 que recibieron tratamiento 12 y 16 semanas, respectivamente, frente al 30% y 62% en los pacientes con genotipo 3.

La presencia de cirrosis también estuvo asociada con menores tasas de respuesta, aunque esto ocurrió especialmente en pacientes con genotipo 3 que recibieron 12 semanas de tratamiento.

– *Seguridad del tratamiento con Sofosbuvir.* La tasa de discontinuación por efectos adversos (EA) en los grupos tratados con sofosbuvir fue baja (1-4%) en todos los estudios. La tasa de EA de grado 3 o superior también fue baja (1-15%) y entre 1-5% fueron de

carácter relevante. Los más frecuentes detectados en los distintos EC (Tabla 5) fueron fatiga, dolor de cabeza, náuseas, insomnio, y prurito. En el estudio POSITRON²⁰ se observaron elevaciones de las transaminasas en el 22%, aunque este evento no fue observado en el resto de estudios.

– *Variaciones genotípicas asociadas con resistencia.* En ninguno de los estudios hubo casos de repuntes virológicos. La tasa de recidiva tras finalizar el tratamiento fue variable, oscilando desde un 3-4% en el estudio ATOMIC¹⁷ hasta un 20-37% en los estudios FUSION y POSITRON²⁰. Sólo en el estudio ELECTRON¹⁵ fueron detectadas mutaciones en el gen NS5B de la polimerasa que podían conferir resistencia al tratamiento con sofosbuvir. Sin embargo, esta mutación fue detectada en todos los pacientes que presentaron recaída tras finalizar el tratamiento y que habían recibido monoterapia con sofosbuvir.

Inhibidores de la NS3/4A

Faldaprevir

Faldaprevir (BI 201335) es un potente inhibidor de la proteasa HCV NS3/4A (Figura 1) con un perfil farmacocinético que permite una única administración diaria²¹. Faldaprevir ha sido evaluado en pacientes con genotipo 1 en varios EC en fase II (SILENC-1²² y 2²³ y otro realizado en una cohorte de pacientes japonesa²⁴) y también en EC en fase III²⁵ (STARTverso1, 2, 3 y 4) de los que sólo se disponen resultados preliminares, ya que todavía éstos no han sido publicados.

– *Eficacia de Faldaprevir en pacientes naïve.* En el estudio SILENC-1²² se evaluaron distintos regímenes de triple terapia con faldaprevir frente a placebo cuya duración en todos los casos fue de 48 semanas: grupo 1) placebo, PegINF y RBV durante 24 semanas seguido de 24

Tabla 5. Reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con sofosbuvir

Ensayo clínico	FISSION	POSITRON	FUSION	NEUTRINO
EA grado \geq 3 (%)	7,0	1,0	4,0-8,0	15,0
EA serios (%)	3,0	3,0	3,0-5,0	1,0
Discontinuación por EA (%)	1,0	4,0	< 1,0	2,0
Fatiga (%)	36,0	24,0	45,0-47,0	59,0
Dolor de cabeza (%)	25,0	20,0	25,0-33,0	36,0
Náuseas (%)	18,0	18,0	20,0-21,0	34,0
Insomnio (%)	12,0	4,0	20,0-29,0	25,0
Rash (%)	9,0	8,0	–	18,0
Prurito (%)	7,0	–	–	17,0
Anemia (%)	9,0	0	5,0-13,0	21,0
Elevaciones transaminasas (%)	0	22,0	2,0	2,0-3,0

semanas de PegINF y RBV; grupo 2) período de lead-in de 3 días con PegINF y RBV seguido de 24 semanas de triple terapia (Faldaprevir 120 mg QD, PegINF y RBV) y posteriormente 24 semanas de biterapia con PegINF y RBV; grupo 3) el mismo régimen que el anterior, pero con una dosis de faldaprevir de 240 mg QD; y grupo 4) 24 semanas de triple terapia (faldaprevir 240 mg QD, PegINF y RBV) seguido de 24 semanas de biterapia. En los pacientes tratados con faldaprevir 240 mg (con o sin lead-in) se realizó TGR, de modo que aquellos que alcanzaron RVR mantenida (ARN-VHC indetectable en la semana 4 y posteriormente desde la 8-20) fueron aleatorizados a cesar el tratamiento en la semana 24 o bien a continuar hasta la semana 48 con biterapia.

La tasa de RVS en los grupos tratados con faldaprevir 120 mg (con lead-in), 240 mg con y sin lead-in fueron del 72%, 72% y 84%, respectivamente, frente al 56% alcanzado en el grupo de placebo. Hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos que recibieron 240 mg de faldaprevir (con o sin lead-in) comparado con placebo, mientras que el grupo tratado con 120 mg de faldaprevir con lead-in no se alcanzó la significación estadística.

En cuanto a la TGR en los pacientes tratados con faldaprevir, aunque no hubo diferencias significativas, la tasa de RVS fue menor en los que hicieron lead-in y TGR frente a los que completaron hasta semana 48 (81% vs 96%), mientras que en el subgrupo sin lead-in, la tasa de RVS fue la misma independientemente de la duración de la terapia.

– *Eficacia de Faldaprevir en pacientes no respondedores a tratamiento previo.* Los resultados en este subtipo de pacientes fueron publicados en el SILENC-2²³. Al igual, que en el SILENC-1²², se excluyeron a pacientes cirróticos.

Se asignaron aleatoriamente a uno de los tres brazos de tratamiento en proporción 2:1:1: grupo 1) 24 semanas de triple terapia (faldaprevir 240 mg QD, pegINF y RBV) con lead-in con PegINF y RBV, seguido de 24 semanas de biterapia con pegINF y RBV; grupo 2) igual que el anterior pero sin lead-in y el grupo 3) 24 semanas de triple terapia (faldaprevir 240 mg do veces al día (BID), pegINF y RBV con período de lead-in) seguido de 24 semanas con biterapia.

La RVS24 osciló entre 32-50% en los pacientes respondedores parciales y entre el 21-35% en los respondedores nulos. En ambos subgrupos de pacientes las tasas más elevadas de RVS fueron alcanzadas en los pacientes que recibieron faldaprevir 240 mg QD sin lead-in.

En cuanto a la TGR, en este caso los resultados no fueron satisfactorios, observándose una disminución significativa de la respuesta en los pacientes que cesaban el tratamiento en la semana 24 frente a los que continuaron tratamiento hasta la semana 48 (43% vs 72%; $p = 0,035$).

Por tanto, como era esperable, en este estudio se observa un descenso importante de la respuesta (35-50%) con respecto a los resultados obtenidos con faldaprevir en pacientes naïve (72-84%).

Tabla 6. Reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con faldaprevir

Ensayo clínico	SILENC-1	SILENC-2
Discontinuación por EA (%)	4,0-11,0	4,0-23,0
EA serios (%)	4,0-13,0	7,0-19,0
Nauseas (%)	26,0-47,0	48,0-64,0
Vómitos (%)	18,0-23,0	17,0-32,0
Ictericia (%)	6,0-24,0	18,0-38,0
Prurito (%)	32,0-38,0	30,0-45,0
Rash (%)	20,0-28,0	18,0-30,0
Diarrea (%)	13,0-31,0	32,0-39,0
Fotosensibilidad (%)	–	13,0-29,0

previr en pacientes naïve (72-84%). Otro aspecto, que al igual que en el resto de fármacos no ha sido evaluada es la influencia de la cirrosis en la respuesta.

– *Seguridad del tratamiento con Faldaprevir.* Los EA más frecuentes asociados al tratamiento con faldaprevir fueron: rash, hiperbilirrubinemia, fotosensibilidad y trastornos gastrointestinales (Tabla 6). La tasa de discontinuación por EA osciló entre 4-23%.

– *Variaciones genotípicas asociadas con resistencia.* La proporción de pacientes que presentaron repuntes virológicos fueron mayores en el SILENC-2²³ (17-29%) que en el SILENC-1²² (3-6%). En los distintos estudios, en algunos de los pacientes tratados con faldaprevir que presentaron repuntes o fracaso virológico fueron detectadas mutaciones en el dominio de la proteasa NS3 que podían conferir resistencias al fármaco. Éstas mutaciones fueron diferentes en función del genotipo viral, detectándose la R155K en pacientes con genotipo 1a y la D168V en genotipo 1b.

Simeprevir

Simeprevir (TCM435) es un inhibidor de la proteasa NS3/4A²⁶. Este fármaco sólo ha sido evaluado en pacientes infectados por el genotipo 1, en los que como veremos ha mostrado resultados satisfactorios de eficacia y seguridad que han llevado a su reciente aprobación por la FDA. Actualmente disponemos de datos publicados de tres EC en fase II^{27,28,29}.

– *Eficacia de Simeprevir en pacientes naïve.* El estudio DRAGON²⁷ es un EC en fase IIb, randomizado, abierto y comparativo que incluyó a una cohorte japonesa de pacientes infectados por el genotipo 1b, naïve, y con ausencia de cirrosis. 92 pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los 5 grupos de tratamiento en pro-

porción 2:1:2:1:1: 12 semanas de triple terapia con simeprevir (SMV) (50 o 100 mg QD) pegINF y RBV seguido de 12 semanas de biterapia con pegINF y RBV o bien 24 semanas de triple terapia con SMV (50 o 100 mg QD) en combinación con pegINF o RBV o bien 48 semanas con pegINF y RBV. Se realizó TGR, de modo que los pacientes que no presentaron ARN-VHC < 1,4 log 10 UI/mL en la semana 4 y carga viral indetectable en la semana 12, 16 y 20 se mantenía tratamiento con pegINF y RBV hasta la semana 48.

La tasa de RVS24 en los grupos tratados con SMV fue del 78-92% comparado con el 46% en el grupo tratado con biterapia. La mayoría de los pacientes tratados con simeprevir presentaron RVR y Respuesta viral temprana completa (RVTc) 83-90 y 92-98%, respectivamente, frente al 8 y 54% en el grupo con biterapia.

El estudio PILLAR²⁸, presenta un diseño similar al anterior, pero este fue controlado con placebo. Al igual que el estudio DRAGON²⁷, excluyó a pacientes cirróticos. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a los 5 grupos de tratamiento que consistieron en 12 o 24 semanas de triple terapia con PegINF/RBV y SMV 75 mg o 150 mg QD o bien 48 semanas de PegINF, RBV y placebo. Al igual que en estudio DRAGON²⁷ se llevó a cabo la TGR en aquellos pacientes que presentaron RVR y RVTc, permitiendo acortar la terapia a 24 semanas. La variable principal de eficacia en este estudio fue la tasa de RVS en la semana 72 independientemente de la duración del tratamiento, aunque también se evaluó la RVS en semanas 12 y 24 post tratamiento.

Un total de 386 pacientes (75-79 por grupo) fueron incluidos en el análisis por intención de tratar. La mayoría de los participantes presentaron una carga viral basal elevada y entre 50-62% fueron genotipo 1b. El 60-78% tenían genotipo no CC para la IL28B.

La tasa de RVS en la semana 72 fue 70,7-84,8% en los pacientes con SMV comparado con el 64,9% en el grupo placebo. Hubo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que recibieron SMV 150 mg (12 o 24 semanas) y el grupo placebo (77,9-84,8 vs 64,9%). Las tasas de RVS en las semanas 12 y 24 post tratamiento fueron iguales 86,1%. La tasa de RVR en los pacientes tratados con SMV oscilaron entre el 68,0-75,6, de los que 87,9-94,9% alcanzaron RVS24.

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre la duración de la terapia y la respuesta. Los pacientes con genotipo 1a presentaron tasas de RVS24 menores que los 1b cuando recibieron SMV 75 mg (66,9% y 88,9%, respectivamente), mientras que fueron similares para dosis de SMV 150 mg y para el grupo placebo. La carga viral basal, el grado de fibrosis (F0-2 vs F3), el genotipo (1b vs 1a) y la edad fueron identificados como factores predictores de RVS.

– *Eficacia de Simeprevir en pacientes previamente tratados.* En octubre de 2013 se publicaron los resultados del

estudio ASPIRE²⁹. Este estudio incluyó a pacientes con cirrosis. Se evaluaron distintos regímenes con simeprevir, los grupos de tratamiento 1 y 2, recibieron 12 semanas de triple terapia con PegINF, RBV y simeprevir (100 mg o 150 mg, respectivamente) seguido de 36 semanas de biterapia con PegINF y RBV; los grupos 3 y 4, 24 semanas de triple terapia (con dosis de simeprevir de 100mg o 150 mg) seguido de 36 semanas de biterapia (PegINF y RBV a dosis estándar según peso) y el grupo 5 y 6 recibieron 48 semanas de triple terapia. Los pacientes asignados al grupo placebo recibieron 48 semanas de PegINF, RBV y placebo.

Las tasas de respuesta fueron significativamente superiores en pacientes tratados con SMV comparado con el grupo placebo (61-80% vs 23% ; p < 0,001) y varió según el tipo de respuesta previa: 38%-59% vs 19% en respondedores nulos, en respondedores parciales 48-86% vs 9% y en recaedores 77-89% vs 37%. De forma general, los pacientes tratados con SMV 100 mg y 150 mg, las tasas de RVS fueron significativamente superiores con respecto al grupo placebo, 65% (dosis de 100 mg) y 73% (dosis de 150 mg). Sin embargo, la tasa de RVS fue similar independientemente de la duración del tratamiento. Los pacientes con cirrosis presentaron tasas de RVS inferiores (61-62%), aunque a pesar de ello, éstas fueron muy superiores a las alcanzadas en el grupo control (0%).

– *Seguridad del tratamiento con simeprevir.* La tasa de discontinuación por EA osciló 0-15%. El rash severo y la fotosensibilidad han sido descritas como causas de discontinuación. Las reacciones adversas más frecuentes asociadas al tratamiento con simeprevir fueron rash (incluyendo fotosensibilidad), prurito y náuseas (Tabla 7). También se observó un aumento de los niveles de bilirrubina en los pacientes tratados con simeprevir, aunque en la mayoría de los casos fue de grado 1 y reversible cuando se interrumpía el tratamiento (Tabla 7). También han sido detectados algunos casos de disnea en los fase III, aunque esto ha sido poco frecuente.

– *Variaciones genotípicas asociadas con resistencia.* La tasa de repuntes virológicos en los distintos estudios^{27,28,29} osciló entre el 4,9%-10,6%. A excepción del estudio DRAGON²⁷, en el que sólo hubo un caso, en el resto de estudios^{28,29} se detectaron mutaciones en el dominio NS3 que podían conferir resistencia a simeprevir. Por otro lado, la tasa de recidiva, fue del 8-17% en el DRAGON²⁷, del 11,8% en el PILLAR²⁸ y del 10,2% en el ASPIRE²⁹. En la mayoría de estos pacientes se detectaron mutaciones, que a su vez eran diferentes en función del genotipo viral²⁸, siendo la D168X en el genotipo 1b y R155K.

Vaniprevir

Vaniprevir (NK-7009) es otro de los inhibidores de la proteasa NS3/4A de segunda generación.

Tabla 7. Reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con simeprevir

Ensayo clínico	DRAGON	PILLAR	ASPIRE
Discontinuación por EA (%)	0-15,0	1,3-5,0	6,2-10,2
EA serios (%)	0-12,0	3,8-11,5	4,5-12,3
Rash (%)	58,0-63,0	13,3-26,9	19,7-38,5
Prurito (%)	–	22,7-39,0	28,8-40,0
Náuseas (%)	–	21,3-33,0	–
Mialgia/artralgia (%)	33,0-46,0	12,7-21,8	–
Disnea (%)	–	7,6-15,4	–
Hiperbilirrubinemia G1 (%)	31,0-46,0	–	–
Hiperbilirrubinemia G3-4 (%)	–	0-1,3	–

– *Eficacia de vaniprevir en pacientes naïve.* Los primeros resultados de eficacia y seguridad se presentaron en un EC en fase 2a³⁰, controlado con placebo, en el que se incluyeron 70 pacientes naïve genotipo 1 a los que se les administró vaniprevir en combinación con PegINF y RBV durante 4 semanas seguido de 44 semanas de biterapia con pegINF y RBV. El objetivo principal de este estudio, además de establecer el rango de dosis de vaniprevir fue determinar la tasa de RVR, aunque también se analizó la tasa de RVS24. En los grupos tratados con distintas dosis de vaniprevir en asociación con biterapia las tasas de RVS oscilaron entre el 61-84%, mientras que en el grupo tratado con placebo, PegINF y RBV fue del 63%, no habiendo, por tanto, diferencias estadísticamente significativas entre ellos. La proporción de pacientes que presentaron RVR si fue significativamente mayor en los grupos tratados con vaniprevir comparado con placebo, 68,8%-83,3% vs 5,6%; $p < 0,001$).

– *Eficacia de vaniprevir en pacientes previamente tratados.* La eficacia de la triple terapia con vaniprevir, PegINF alfa 2a y RBV en pacientes con genotipo 1 no respondedores a tratamiento previo con biterapia con pegINF y RBV ha sido evaluada en un EC en fase IIb³¹. Este estudio excluyó también a pacientes cirróticos. Los pacientes fueron asignados a uno de los 5 grupos de tratamiento: 24 semanas de triple terapia (vaniprevir 600 mg BID, pegINF y RBV); 24 semanas de triple terapia seguido de 24 semanas de pegINF, RBV y placebo, 48 semanas con triple terapia con dosis de vaniprevir de 300 mg BID o 600 mg BID; o bien grupo placebo (48 semanas de pegINF, RBV y placebo). El objetivo principal de este estudio era evaluar la seguridad de las distintas dosis de vaniprevir administradas con biterapia y como objetivos secundarios se estableció la evaluación de la eficacia a través de la RVS24.

En cuanto a las características de los pacientes, podemos destacar que el 80% presentaban genotipo no CC de la IL28B.

Los pacientes que recibieron 24 ó 48 semanas con dosis de vaniprevir de 600 mg BID obtuvieron tasas de

RVS24 del 71% y 78%, respectivamente. Los pacientes asignados a la dosis de 300 mg BID presentaron tasas de RVS24 más bajas (67%), aunque este estudio no fue diseñado para detectar diferencias entre los distintos grupos de tratamiento. El mayor porcentaje de respuesta fue alcanzado en el grupo que recibió 24 semanas de triple terapia con dosis de vaniprevir de 600 mg BID seguido de 24 semanas de pegINF, RBV y placebo (84%). En cualquier caso, las tasas de RVS24 fueron significativamente mayores en todos los grupos tratados con vaniprevir que el grupo placebo, en el que sólo el 19% obtuvieron respuesta ($p < 0,001$).

– *Seguridad del tratamiento con vaniprevir.* En relación a la seguridad, los efectos adversos más comunes asociados al tratamiento con vaniprevir fueron de tipo gastrointestinal (diarrea, náuseas y vómitos). En cuanto a la tasa de discontinuación por efectos adversos, en el estudio llevado a cabo en pacientes naïve ningún paciente discontinuó el tratamiento, mientras que en el otro estudio la tasa de discontinuación fue del 11%.

– *Variaciones genotípicas asociadas con resistencia.* En ambos estudios se han detectado mutaciones en las posiciones R155 y D168 de NS3 que han sido asociadas con resistencia al tratamiento con vaniprevir en pacientes que presentaron fracaso virológico^{30,31}.

Combinaciones de AAD

Daclatasvir y asunaprevir

Daclatasvir ha sido evaluado tanto en combinación con pegINF y RBV, como asociado asunaprevir (BMS-650032), otro AAD inhibidor de la proteasa NS3³².

– *Eficacia de asunaprevir y daclatasvir en pacientes previamente tratados.* El primer estudio fue publicado en el año 2011³². Se trata de un EC en fase IIa, abierto y randomizado, que incluyó 21 pacientes genotipo 1, no respondedores a tratamiento previo con biterapia y con

ausencia de cirrosis. Los regímenes comparados la combinación de daclatasvir y asunaprevir (grupo A) con asunaprevir y daclatasvir en combinación con peglNF y RBV (grupo B) administrados ambos durante 24 semanas. Las dosis de daclatasvir y asunaprevir empleadas fueron 60 mg QD y 600 mg BID, respectivamente. Los pacientes del grupo A que presentaron repunte virológico se les añadió PeglNF y RBV y se mantuvo hasta la semana 48.

La mayoría fueron genotipo 1a y presentaban genotipo CT o TT de la IL28B. La tasa de RVS12 fue del 100% de los pacientes del grupo B (daclatasvir y asunaprevir en combinación con peglNF y RBV) frente al 64% en el grupo A.

En otro estudio llevado a cabo por Suzuki y colaboradores³³ en una cohorte de pacientes japoneses, se evaluó la biterapia con asunaprevir (200 mg BID) y daclatasvir (60 mg QD) en pacientes respondedores nulos o bien intolerantes o incompatibles a recibir tratamiento con PeglNF y RBV. En este estudio la tasa de RVS12 global en la cohorte fue del 77% y del 90% en los respondedores nulos y del 67% en los intolerantes/incompatibles a PeglNF y RBV.

En cuanto a las características de los pacientes, aproximadamente la mitad de los pacientes presentaban genotipo CC de la IL28B. Ninguna de las características basales (genotipo IL28B, grado de fibrosis o la carga viral basal) fue asociada con menores tasas de RVS.

– *Seguridad del tratamiento con asunaprevir y daclatasvir.* Los efectos adversos más frecuentes asociados a la combinación de estos fármacos en los distintos estudios fueron diarrea, dolor de cabeza, náuseas y elevación transitoria de las transaminasas. Éste último ha sido asociado principalmente a asunaprevir. La tasa de discontinuación por EA fue variable 0-7% (Tabla 8).

– *Variaciones genotípicas asociadas con resistencia.* En ambos estudios^{32,33} han sido detectados polimorfismos asociados con resistencias a daclatasvir y asunaprevir, algunos de ellos no han tenido repercusión en la respuesta, mientras que otros han sido detectados en pacientes que han presentado fracaso virológico.

Daclatasvir, asunaprevir y BMS-791325

– *Eficacia de la combinación de tres AAD.* BMS-791325 es otro inhibidor de la polimerasa NS5B. La combinación de estos tres AAD ha sido evaluada en un EC en fase II³⁴ con el objetivo de conocer si la adición de un tercer AAD puede mejorar las tasas de RVS en pacientes con genotipo 1, sin la necesidad de asociar peglNF y RBV. Este estudio incluyó a pacientes naïve, genotipo 1, no cirróticos. Los brazos de tratamiento fueron: los grupos 1 y 2 recibieron 24 o 12 semanas de triple terapia con dosis de BMS-791325 de 75 mg BID y los grupos 3 y 4 recibieron 24 o 12 semanas de triple terapia con dosis de BMS-

Tabla 8. Reacciones adversas más frecuentes asociadas a daclatasvir y asunaprevir

Ensayo clínico	Fase II Lok et al.	Fase II Suzuky et al.
EA grado \geq 3 (%)	38,0	5,0-10,0
Discontinuación por EA (%)	0	7,0
EA serios (%)	0	14,0
Elevación transaminasas (%)	28,0	18-29
Náuseas (%)	18,0-50,0	–
Dolor de cabeza (%)	45,0-50,0	27,0-38,0
Diarrea (%)	70,0-73,0	9,0-43,0

791325 de 150 mg BID. La dosis de daclatasvir empleada fue de 60 mg QD y asunaprevir 200 mg BID.

En cuanto a las características de los pacientes, destacar que el 64% de los pacientes eran genotipo 1a y el 70% tenían genotipo no CC de la IL28B y más del 50% presentaban F2 o mayor, aunque ninguno de ellos se comportó como un factor predictivo de RVS. El 94% de los pacientes asignados a los grupos 1 y 2 alcanzaron RVS12, mientras que en el 94% y 89% en los grupos 3 y 4, respectivamente. De los 66 pacientes, sólo uno presentó recaída post tratamiento y hubo dos casos de repuntes virológicos.

– *Seguridad del tratamiento.* En cuanto a la seguridad, los efectos adversos más frecuentes fueron: dolor de cabeza, astenia, diarrea, náuseas y dolor abdominal. No hubo ningún caso de discontinuación relacionado con la toxicidad del tratamiento.

– *Variaciones genotípicas asociadas con resistencia.* En los pacientes con fracaso virológico a la triple terapia fueron detectados polimorfismos en las polimerasas NS5A, NS5B y NS3 que podrían conferir resistencias a éstos fármacos.

Sofosbuvir y daclatasvir

– *Eficacia.* Los datos de eficacia un EC en fase II, abierto y aleatorizado³⁵. Este estudio incluyó pacientes naïve con genotipos 1, 2 y 3 y también una pequeña cohorte de pacientes con genotipo 1 con fracaso virológico al tratamiento con triple terapia con boceprevir y telaprevir. Se excluyeron a pacientes cirróticos en este estudio. Los pacientes con genotipos 2 y 3 (n = 153) fueron aleatorizados (en proporción 1:1:1) a recibir una semana de sofosbuvir seguido de 23 semanas de sofosbuvir y daclatasvir o a 24 semanas de sofosbuvir y daclatasvir con o sin RBV. Los pacientes con genotipo 1 (n = 126) fueron aleatorizados a los mismos regímenes de tratamiento y a 12 semanas de tratamiento de sofosbuvir y

daclatasvir con o sin RBV. Por otro lado, aquellos con genotipo 1 con fracaso virológico a triple terapia (n = 41) fueron aleatorizados a 24 semanas de sofosbuvir y daclatasvir con o sin RBV. Sofosbuvir y daclatasvir fueron administrados a las dosis de 400 mg QD y 60 mg QD, respectivamente. La dosis de RBV fue de 1000 o 1200 mg al día según el peso en los pacientes con genotipo 1 y de 800 mg al día en los genotipos 2 y 3. La variable principal de eficacia fue la RVS12.

La tasa de RVS12 en los pacientes con genotipos 2 y 3 fue del 91% (92% en genotipo 2 y 89% en genotipo 3) y del 98% en los pacientes con genotipo 1. La tasa de RVS en pacientes con genotipo 1 naïve y no respondedores fue del 98% en ambos grupos. En cuanto a las tasas de RVS en función de los distintos regímenes administrados también fueron similares. Sólo hubo un caso de recaída post tratamiento en un paciente con genotipo 3 cuyo régimen era libre de RBV.

La tasa de RVS en los pacientes con genotipo 1 fue similar en los distintos subgrupos de pacientes: subtipo viral (genotipo 1b vs 1a), genotipo IL28B, raza, régimen con o sin RBV, o si el paciente era naïve o no respondedor a tratamiento con triple terapia.

– *Seguridad.* En cuanto a la seguridad del tratamiento, los efectos adversos más frecuentes fueron fatiga, náuseas y vómitos. El aumento de los niveles de fosfato y glucemia en sangre fueron las anormalidades de laboratorio grado 3 y 4 más frecuentes.

– *Variaciones genotípicas asociadas con resistencia.* En varios pacientes fue detectado el polimorfismo NS5A-A30K asociado a resistencia a daclatasvir, sin embargo, sólo un paciente con genotipo 3 en el que se detectó este polimorfismo presentó recaída post tratamiento.

Sofosbuvir y ledipasvir

Otra de las combinaciones evaluadas ha sido las asociación de sofosbuvir con ledipasvir (GS-5885), otro inhibidor de la proteasa NS5A. Este fármaco ha mostrado alta actividad antiviral frente a los genotipos 1a y 1b y además presenta actividad en presencia de la mutación S282T, la única variante hasta ahora conocida que reduce la respuesta a sofosbuvir³⁶. Ledipasvir, al igual que daclatasvir, también inhibidor de la polimerasa NS5A, a pesar de su potente actividad antiviral, requieren ser administrados en combinación con otros AAD para evitar la aparición de mutaciones que ocasionen resistencias al tratamiento.

Análisis de la eficacia

En febrero de 2014 han sido publicados los resultados del estudio LONESTAR³⁷, un EC en fase II, abierto y aleatorizado, en el que se incluyeron 100 pacientes con

genotipo 1. 60 pacientes naïve no cirróticos fueron aleatorizados a recibir sofosbuvir y ledipasvir durante 8 semanas con o sin RBV, o a 12 semanas de tratamiento con sofosbuvir y ledipasvir. Por otro lado, 40 pacientes no respondedores a tratamiento previo con triple terapia con boceprevir o telaprevir fueron asignados aleatoriamente a recibir la combinación de los dos AAD durante 12 semanas con o sin RBV. Sofosbuvir y ledipasvir fueron administrados en un solo comprimido que contenía 400 mg y 90 mg, respectivamente. La variable principal de eficacia fue la RVS12.

En cuanto a las características basales de los pacientes destacar que la mayoría de los pacientes tanto naïve como no respondedores presentaban genotipo no CC de la IL28B, 80% y 93%, respectivamente. Por otro lado, el 55% de los pacientes no respondedores presentaban cirrosis.

La tasa de RVS12 fueron similares en las dos cohortes de tratamiento. El 95% de los pacientes naïve que recibieron la terapia sin RBV independientemente de la duración (8 o 12 semanas) presentaron RVS12 y el 100% cuando se administró con RBV. La misma situación ocurrió con la cohorte de no respondedores, el 95% de los que recibieron terapia sin RBV y el 100% con RBV. Por tanto, la mayoría de los pacientes respondieron a la terapia independientemente de la presencia o ausencia de RBV, la presencia o ausencia de cirrosis o la raza.

– *Seguridad.* En cuanto a la seguridad, las reacciones adversas fueron más frecuentes en los grupos que recibieron tratamiento con RBV. Los efectos adversos más comunes fueron náuseas, anemia, infecciones del tracto respiratorio superior y dolor de cabeza. Ningún paciente discontinuó el tratamiento por motivos de seguridad.

– *Variaciones genotípicas asociadas con resistencia.* De los 100 pacientes incluidos en el estudio, dos presentaron recaída post tratamiento. Los dos recibieron la terapia sin RBV y además fueron detectadas variantes asociadas con resistencia a ledipasvir, y también en uno de ellos se detectó la mutación S282T que reduce la eficacia de sofosbuvir.

Faldaprevir y deleobuvir

– *Eficacia.* Deleobuvir (BI207127) es un inhibidor no nucleósido de la polimerasa NS5B. La actividad de este AAD se ha evaluado en EC en fase I en combinación con faldaprevir y RBV durante cuatro semanas con resultados prometedores³⁸. Recientemente han sido publicados los resultados del estudio SOUND-C2³⁹ en el que se analiza la eficacia de la combinación de estos dos AAD con o sin RBV en pacientes naïve con genotipo 1. En este estudio se evaluaron distintos regímenes de tratamiento: 16, 28 o 40 de semanas de triple terapia con faldaprevir (120 mg QD), deleobuvir [600 mg tres veces al día (TID)] y RBV

a dosis estándar según peso (grupos TID16, TID28 Y TID40, respectivamente); 28 semanas de triple terapia con faldaprevir (120 mg QD), deleobuvir (600 mg BID) y RBV (grupo BID28) o bien 28 semanas de biterapia con faldaprevir (120 mg QD) y deleobuvir (600 mg TID) y sin RBV (grupo TID28-NR). La variable principal de eficacia fue la RVS12.

En cuanto a las características basales, podemos destacar que el 9% de los pacientes eran cirróticos y el 74% de los pacientes presentaban genotipo no CC de la IL28B.

La tasa de RVS12 en los distintos subgrupos de tratamiento osciló entre el 39% y el 69%. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la respuesta en función de la duración del tratamiento (RVS12 del 59%, 59% y 52% en los grupos TID16, TID28 Y TID40, respectivamente) ni en la dosis de deleobuvir administrada (69% en el grupo BID28 vs 59% en el grupo TID28). Sin embargo, si que hubo diferencias significativas en la respuesta a favor de los pacientes que recibieron el régimen con o sin RBV (59% en el grupo TID28 frente al 39% en el grupo TID28-NR, $p = 0,03$).

En este estudio además se identificaron algunos factores predictores de RVS12, como fueron: sexo femenino, genotipo 1b, genotipo CC IL28B, y regímenes que contuvieran RBV.

– *Seguridad.* En cuanto a la seguridad, los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas, diarrea, vómitos, ictericia, prurito, rash, reacciones de fotosensibilidad, sequedad de piel, astenia y fatiga. Un 7% de los pacientes desarrollaron reacciones de fotosensibilidad graves. La tasa de discontinuación por efectos adversos fue del 12%.

– *Variaciones genotípicas asociadas con resistencia.* El 21% de los pacientes presentaron repuntes virológicos, de los que en el 97% de los casos habían desarrollado mutaciones tanto en NS3 como NS5B. El 6% tuvieron recaída tras finalizar el tratamiento.

ABT-450/r y ABT-333

– *Eficacia.* En un EC en fase II⁴⁰ ha sido evaluada la combinación de ABT-450, un inhibidor de la proteasa NS3 potenciado con dosis bajas de ritonavir (ABT-450/r) con ABT-333, un inhibidor no nucleósido de la polimerasa NS5B y RBV durante 12 semanas. Esta combinación fue evaluada en 50 pacientes infectados por el genotipo 1, no cirróticos, tanto naïve ($n = 33$) como respondedores parciales y nulos a biterapia con pegINF y RBV ($n = 17$). El objetivo principal de este estudio fue evaluar la tasa de RVRe, aunque también se determinó la tasa de RVS12.

La tasa de RVS12 en los pacientes naïve fue del 94%, mientras que en los no respondedores fue del 47%.

En este estudio es destacable que el 88% de los pacientes presentaban genotipo 1a y el 70% genotipo

no CC IL28B. Sin embargo, ninguno de estos factores fue asociado con la respuesta.

– *Seguridad.* En cuanto a la seguridad, el tratamiento fue bien tolerado y sólo un paciente tuvo que discontinuar el tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes fueron fatiga, náuseas, dolor de cabeza, discinesia insomnio, prurito, rash y vómitos.

– *Variaciones genotípicas asociadas con resistencia.* En 8 de los 9 pacientes que presentaron fracaso virológico fueron detectadas variantes genotípicas en NS3 Y NS5B.

ABT-450/r y ABT-072

Otro EC también en fase II⁴¹ evalúa de nuevo ABT-450/r combinado con otra molécula (ABT-072), un inhibidor de la polimerasa NS5B y con RBV. Este estudio fue llevado a cabo en 11 pacientes naïve, genotipo 1, no cirróticos y con genotipo CC de la IL28B. Ambos AAD fueron administrados en una sola toma diaria en combinación con dosis estándar de RBV durante 12 semanas. La tasa de RVS24 fue del 91%, aunque un paciente recayó en la semana 36 post tratamiento. En cuanto a la seguridad, no hubo discontinuaciones por efectos adversos y los más frecuentes observados fueron: dolor de cabeza, náuseas, fatiga y sequedad de piel.

Discusión

La incorporación de estos nuevos AAD van a permitir un avance muy importante en el tratamiento de la hepatitis C, alcanzando tasas de erradicación del virus cercanas al 100%. Ya la aparición de la primera generación de IP (BOC y TVR) supuso un cambio radical en el escenario terapéutico de la enfermedad, gracias al aumento drástico en las tasas de RVS comparadas con las alcanzadas con la terapia estándar basada en PegINF y RBV. Sin embargo, se trata de regímenes terapéuticos muy complejos y con un perfil importante de efectos secundarios, siendo algunos de ellos de carácter grave⁴². Por ello, el conocimiento en mayor profundidad del proceso de replicación del virus ha permitido el desarrollo de nuevas moléculas que optimicen la eficacia y la seguridad y que además disminuyan la complejidad de la terapia.

Los inhibidores de la proteasa NS5A constituye una de las nuevas familias de AAD, siendo daclatasvir la primera molécula desarrollada de esta familia. Este fármaco ha sido el único evaluado como único IP administrado con PegINF y RBV, cuyos resultados no han sido muy satisfactorios¹², fundamentalmente ocasionado por la mayor probabilidad que tiene esta familia de IP de desarrollar resistencias. Esto ha llevado a que el resto de moléculas de esta familia sean combinadas con otros IP con el fin de mejorar las tasas de RVS.

Por el contrario, sofosbuvir, uno de los inhibidores de la polimerasa NS5B, ha mostrado una barrera genética alta, permitiendo por primera vez la aprobación de un fármaco frente al VHC con regímenes libres de INF. En la única circunstancia en la que se detectaron mutaciones que podían conferir resistencias fue en el estudio ELECTRON¹⁵ asociadas al uso de sofosbuvir en monoterapia. Otro de los aspectos diferenciales de sofosbuvir es que presenta actividad en todos los genotipos virales. A pesar de aproximadamente el 80% de los pacientes con genotipos 2 y 3 responden a biterapia con PegNF y RBV, hasta ahora no existían opciones terapéuticas para aquellos pacientes que fracasan al tratamiento estándar con biterapia o bien que no toleran o no pueden recibir tratamiento con INF. Las tasas de RVS con sofosbuvir y RBV con o sin PegINF en pacientes naïve oscilan en torno al 90%^{15,16,18}, mientras que en los previamente tratados no llegan al 80%²⁰.

En cuanto a la segunda generación de inhibidores de la proteasa NS3/4A, simeprevir ha sido el primero aprobado por la FDA, alcanzando respuestas próximas al 90% en pacientes naïve^{27,28}, mientras que en pacientes previamente tratados con PegINF/RBV éstas no superaban el 80%²⁹. Por el contrario, la actividad de faldaprevir ha sido muy superior en pacientes naïve comparada con aquellos no respondedores a biterapia²³. Vaniprevir, ha mostrado tasas de respuesta similares en pacientes naïve y pretratados^{30,31}. Sin embargo, uno de los aspectos negativos de esta familia de fármacos, es que requieren su administración con PegINF/RBV.

El riesgo en la aparición de resistencias de la mayoría de los IP dificulta la posibilidad de su administración en regímenes libres de pegINF y RBV e incluso su administración como único AAD. Por ello, se han ido realizando distintos estudios en los que se evalúan la combinaciones de dos e incluso tres AAD con o sin la presencia de RBV. Entre ellas, la combinación de asunaprevir y daclatasvir parecen ser prometedoras con resultados favorables en pacientes no respondedores a tratamiento con biterapia^{32,33}, así como la asociación de estos dos fármacos con BMS-791325 en pacientes naïve³⁴. Sin embargo, las dos combinaciones a priori con resultados más impactantes son las de sofosbuvir y daclatasvir³⁵ y sofosbuvir y ledipasvir³⁷. Ambos regímenes en presencia o ausencia de RBV muestran tasas de RVS similares y como aspecto más importante es que se alcanzan tasas de RVS próximas al 100% en pacientes no respondedores a triple terapia con BOC o TVR. Sin embargo, es necesario confirmar estos resultados en estudios con un mayor tamaño muestral. Además la asociación de sofosbuvir y daclatasvir también mostró altas tasas de RVS en pacientes con genotipos 2 y 3. Por el contrario, otras combinaciones como faldaprevir y deleobuvir no han obtenido resultados tan favorables³⁹.

En cuanto a las características de los pacientes incluidos en los ensayos, es destacable que la mayoría de los

estudios, excluían a pacientes cirróticos, o bien constituían un mínimo porcentaje de la población incluida en el ensayo. La presencia de cirrosis constituye una de las principales variables asociadas con menores tasas de RVS. En varios estudios con sofosbuvir^{18,20}, así como con simeprevir^{28,29} ha sido asociada de forma significativa con menores respuestas. Por otro lado, algunos fármacos no incluyen en ninguno de sus estudios a pacientes con cirrosis, como es el caso de daclatasvir, faldaprevir y vaniprevir, así como en la mayoría de las asociaciones de AAD evaluadas. Resultados preliminares de un EC en fase III con faldaprevir revelan que la ausencia de cirrosis constituye un factor predictivo de RVS²⁵. Por el contrario, según los resultados preliminares de un EC en pacientes tratados con asunaprevir y daclatasvir, la respuesta fue similar independientemente de la presencia o no de cirrosis⁴³.

En cuanto al subtipo viral, en algunos estudios, el genotipo 1b ha sido identificado como un factor predictivo de RVS^{28,34,39}. Esto podría estar relacionado con la mayor probabilidad de desarrollo de resistencias en los pacientes con genotipo 1a.

En cuanto a la influencia del genotipo de la IL28B en la respuesta a los nuevos IP no está claro, ya que los resultados son variables. De todos los estudios llevados a cabo con sofosbuvir sólo uno de los EC en fase III¹⁸, el genotipo CC fue identificado como un factor predictivo de RVS, mientras que en los demás estudios no. En el resto de fármacos analizados en esta revisión, sólo las combinaciones de daclatasvir, asunaprevir y BMS-791325³⁴ y de faldaprevir y deleobuvir³⁹ identificaron el genotipo de la IL28B como un factor asociado con la respuesta.

Por otro lado, en la mayoría de los fármacos han sido detectadas variaciones genotípicas asociadas con resistencias. Algunas familias, como los inhibidores de proteasa NS5A tienen mayor susceptibilidad al desarrollo de resistencias, sin embargo, con la combinación con otros AAD pueden ser disminuidas de forma sustancial o bien no tener impacto en la respuesta.

Finalmente, en el ámbito de la seguridad, es más que evidente que éstas nuevas generaciones de AAD son mucho mejor toleradas, con tasas de discontinuación por motivos de seguridad bajas. En muchos casos, el perfil de seguridad obviamente se ve favorecido por la ausencia en muchos de los regímenes de la presencia de PegINF y de RBV.

Por lo tanto, una vez que esta nueva generación de fármacos se autoricen en nuestro país será necesario diseñar estrategias y las líneas prioritarias de actuación que nos dirijan en la toma de decisiones y selección de los pacientes candidatos a cada una de las diferentes opciones terapéuticas próximamente disponibles, así como saber en que momento tratar, ya que la cirrosis constituye uno de los principales problemas que pueden limitar la eficacia de estos nuevos fármacos.

Conclusiones

La aparición en el mercado de las nuevas generaciones de inhibidores de la proteasa frente al VHC van a suponer un aumento de las tasas de curación en todos los subtipos de pacientes, a través de regímenes más sencillos y mejor tolerados. El nuevo arsenal terapéutico disponible frente a esta enfermedad nos obliga a identificar a aquellos pacientes que más se van a beneficiar de cada una de las estrategias disponibles.

Bibliografía

- Poynard T, Yuen M-F, Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet*. 2003;362(9401):2095-100.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358(9286):958-65.
- Thomas DL. Advances in the treatment of hepatitis C virus infection. *Top Antivir Med*. 2012;20(1):5-10.
- AEMPS - Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) - Buscador principal [Internet]. [cited 2013 Dic 10]. Available from: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
- US Food and Drug Administration Home Page [Internet]. [cited 2013 Dic 10]. Available from: <http://www.fda.gov/>
- Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1207-17.
- Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1195-206.
- Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2405-16.
- McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2009;361(6):580-93.
- Chopra A, Klein PL, Drinnan T, Lee SS. How to optimize HCV therapy in genotype 1 patients: management of side-effects. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2013;33(Suppl. 1):30-4.
- Gao M, Nettles RE, Belema M, Snyder LB, Nguyen VN, Fridell RA et al. Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect. *Nature*. 2010;465(7294):96-100.
- Pol S, Ghalib RH, Rustgi VK, Martorell C, Everson GT, Tatum HA et al. Daclatasvir for previously untreated chronic hepatitis C genotype-1 infection: a randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, phase 2a trial. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(9):671-7.
- Lam AM, Murakami E, Espiritu C, Steuer HMM, Niu C, Keilman M et al. PSI-7851, a pronucleotide of beta-D-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyluridine monophosphate, is a potent and pan-genotype inhibitor of hepatitis C virus replication. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(8):3187-96.
- Label information Sofosbuvir. FDA. 2013. [citado 10/12/2013]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204671s000lbl.pdf.
- Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med*. 2013;368(1):34-44.
- Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, Kowdley KV, Poordad FF, Sheikh AM et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(5):401-8.
- Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, Hassanein T, Davis MN, DeMicco M et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*. 2013;381(9883):2100-7.
- Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;368(20):1878-87.
- Osinusi A, Meissner EG, Lee Y-J, Bon D, Heytens L, Nelson A, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. *JAMA J Am Med Assoc*. 2013;310(8):804-11.
- Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013;368(20):1867-77.
- Manns MP, Bourlière M, Benhamou Y, Pol S, Bonacini M, Trepo C et al. Potency, safety, and pharmacokinetics of the NS3/4A protease inhibitor BI201335 in patients with chronic HCV genotype-1 infection. *J Hepatol*. 2011;54(6):1114-22.
- Sulkowski MS, Asselah T, Lalezari J, Ferenci P, Fainboim H, Leggett B et al. Faldaprevir combined with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic genotype 1 HCV: SILEN-C1 trial. *Hepatology*. 2013;57(6):2143-54.
- Sulkowski MS, Bourlière M, Bronowicki J-P, Asselah T, Pawlotsky J-M, Shafran SD et al. Faldaprevir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype-1 patients with prior nonresponse: SILEN-C2 trial. *Hepatology*. 2013;57(6):2155-63.
- Nishiguchi S, Sakai Y, Kuboki M, Tsunematsu S, Urano Y, Sakamoto W et al. Safety and efficacy of faldaprevir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in Japanese patients with chronic genotype-1 hepatitis C infection. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2014;34(1):78-88.
- HIVandHEPATITIS.com. San Francisco. [cited 2013 Dic 10]. Available from: <http://hivandhepatitis.com/hcv-treatment/experimental-hcv-drugs/4429-aasld-2013-faldaprevir-triple-therapy-effective-across-patient-subgroups>.
- Manns M, Reesink H, Berg T, Dusheiko G, Flisiak R, Marcellin P et al. Rapid viral response of once-daily TMC435 plus pegylated interferon/ribavirin in hepatitis C genotype-1 patients: a randomized trial. *Antivir Ther*. 2011;16(7):1021-33.
- Hayashi N, Seto C, Kato M, Komada Y, Goto S. Once-daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1-infected patients in Japan: the DRAGON study. *J Gastroenterol*. 2013;
- Fried MW, Buti M, Dore GJ, Flisiak R, Ferenci P, Jacobson I et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: The randomized PILLAR study. *Hepatology*. 2013;58(6):1918-29.
- Zeuzem S, Berg T, Gane E, Ferenci P, Foster GR, Fried MW et al. Simeprevir Increases Rate of Sustained Virologic Response Among Treatment-Experienced Patients With HCV Genotype-1 Infection: A Phase IIb Trial. *Gastroenterology*. 2013 Nov 1;
- Manns MP, Gane E, Rodriguez-Torres M, Stoeckl A, Yeh C-T, Marcellin P et al. Vaniprevir with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C: a randomized phase II study. *Hepatology*. 2012;56(3):884-93.
- Lawitz E, Rodriguez-Torres M, Stoeckl A, Gane EJ, Serfaty L, Bhanja S et al. A phase 2B study of MK-7009 (vaniprevir) in patients with genotype 1 HCV infection who have failed previous pegylated interferon and ribavirin treatment. *J Hepatol*. 2013;59(1):11-7.
- Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, Martorell C, Everson GT, Ghalib R et al. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. *N Engl J Med*. 2012;366(3):216-24.

33. Suzuki Y, Ikeda K, Suzuki F, Toyota J, Karino Y, Chayama K et al. Dual oral therapy with daclatasvir and asunaprevir for patients with HCV genotype 1b infection and limited treatment options. *J Hepatol.* 2013;58(4):655-62.
34. Everson GT, Sims KD, Rodriguez-Torres M, Hézode C, Lawitz E, Bourlière M, et al. Efficacy of an interferon- and ribavirin-free regimen of daclatasvir, asunaprevir, and BMS-791325 in treatment-naive patients with HCV genotype 1 infection. *Gastroenterology.* 2014;146(2):420-9.
35. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2014;370(3):211-21.
36. Nakamoto S, Kanda T, Wu S, Shirasawa H, Yokosuka O. Hepatitis C virus NS5A inhibitors and drug resistance mutations. *World J Gastroenterol WJG.* 2014;20(11):2902-12.
37. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naive and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2014;383(9916):515-23.
38. Zeuzem S, Asselah T, Angus P, Zarski J-P, Larrey D, Müllhaupt B et al. Faldaprevir (BI 201335), deleobuvir (BI 207127) and ribavirin oral therapy for treatment-naive HCV genotype 1: SOUND-C1 final results. *Antivir Ther.* 2013;18(8):1015-9.
39. Zeuzem S, Soriano V, Asselah T, Bronowicki J-P, Lohse AW, Müllhaupt B et al. Faldaprevir and deleobuvir for HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2013;369(7):630-9.
40. Poordad F, Lawitz E, Kowdley KV, Cohen DE, Podsadecki T, Siggelkow S et al. Exploratory study of oral combination antiviral therapy for hepatitis C. *N Engl J Med.* 2013;368(1):45-53.
41. Lawitz E, Poordad F, Kowdley KV, Cohen DE, Podsadecki T, Siggelkow S et al. A phase 2a trial of 12-week interferon-free therapy with two direct-acting antivirals (ABT-450/r, ABT-072) and ribavirin in IL28B C/C patients with chronic hepatitis C genotype 1. *J Hepatol.* 2013;59(1):18-23.
42. Hézode C. Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C: safety management in clinical practice. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2012;32(Suppl. 1):32-8.
43. Chayama K, Suzuki Y, Ikeda K, Toyota J, Karino Y, Kawasaki Y et al. All-oral Combination of Daclatasvir Plus Asunaprevir in Interferon Ineligible Naive/Intolerant and Nonresponder Japanese Patients Chronically Infected with HCV Genotype 1b: Results from a Phase 3 Trial. 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2013). Washington, DC, November 1-5, 2013. Abstract211.



CARTAS AL DIRECTOR

Posible osteonecrosis mandibular inducida por denosumab en el tratamiento de la osteoporosis.

A propósito de un caso

Posible denosumab-induced jaw osteonecrosis in the treatment of osteoporosis. A case report

Sr. Director:

Introducción

La osteonecrosis es una entidad clínica poco frecuente, asociada a una alteración del aporte sanguíneo o a una inhibición de la osteoblastogénesis e incremento de la apoptosis de los osteocitos. Clásicamente la osteonecrosis se ha relacionado con el alcoholismo, enfermedades como el lupus, la anemia de células falciformes, vasculitis o la enfermedad de Caisson (enfermedad por descompresión), y con algunos tratamientos como son los corticoides y la radioterapia¹.

A lo largo de los años 2003 y 2004 se publicaron los primeros casos de osteonecrosis de los maxilares (ONM) en pacientes que tomaban bifosfonatos^{2,3}.

Además, el riesgo de ONM aumenta con la manipulación dental y la mala higiene, de manera que al exponerse el hueso a la flora oral tras las extracciones dentarias, se sobreinfecta produciendo dolor importante, tumefacción, supuración purulenta y necrosis ósea progresiva muy difícil de tratar³.

Denosumab (Prolia®) es un fármaco autorizado en Mayo de 2010 por la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas y para el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas. Se trata de un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que se une con gran afinidad y especificidad al ligando RANKL, impidiendo la activación del receptor RANK, en la superficie de los precursores de los osteoclastos y en los osteoclastos. Al impedir la interacción del RANKL/RANK se inhibe la formación, la función y la super-

vivencia de los osteoclastos, lo que provoca la disminución de la resorción ósea en el hueso trabecular y cortical⁴.

Entre las reacciones adversas más comunes a este fármaco, cabe destacar: infecciones del tracto respiratorio y urinario, ciática, cataratas, estreñimiento, erupción cutánea y dolor de las extremidades. Según ficha técnica, se han notificado raramente casos de ONM asociado a al uso de denosumab, la mayoría de ellos en pacientes con cáncer aunque alguno se asoció a pacientes con osteoporosis⁴.

Descripción del caso

Mujer de 78 años, con artralgiás en manos y pies, que más tarde también aparecen en columna. Recibe tratamiento analgésico con distintos fármacos (entre ellos: indometacina, tramadol y paracetamol) y tratamiento con sulfasalazina; el cual, tuvo que suspenderse por leucopenia. Diagnosticada de osteopenia en 2001, en la tabla 1 se muestran los resultados de la absorciometría de rayos X dual (DEXA) y es tratada con calcio, vitamina D y bifosfonatos (risedronato) durante varios años.

En mayo de 2012 inicia el tratamiento con Prolia® (denosumab) 60 mg cada 6 meses. En diciembre de 2012 se le realiza un exodoncia de la cual sufre una infección, entre los antibióticos con los que fue tratada encontramos amoxicilina/clavulánico, clindamicina y espiramicina. Tras 6 meses (Julio de 2013) comienza de nuevo con dolor, objetivándose por segunda vez infección, por lo que su odontólogo la deriva al servicio de cirugía maxilo-facial. Debido a la mala cicatrización de la herida, se decide realizar una tomografía computarizada facial y de mandíbula en la que se visualiza un quiste residual a nivel del 35 de 6 x 5 mm, con defecto óseo en la cortical bucal. Ante los hallazgos radiológicos y dada la alta sospecha clínica de que el cuadro fuera secundario a denosumab, se suspende de forma inmediata (en agosto de 2013) el fármaco, sin ser sustituido por ningún otro medicamento antirresortivo, y se ini-

Tabla 1. Resultados DEXA

	Desviación estándar respecto al pico de masa ósea (T score)			
	2000	2003	2007	2009
Columna	-2,46	-3,67	-2,35	-1,83
Cadera	-1,57	-1,83	-1,51	-1,29

cia el tratamiento para la posible ONM con amoxicilina/clavulánico y analgesia que son mantenidos hasta la fecha (Enero 2014), con una mejoría clara de los síntomas.

Discusión

La ONM inducida por fármacos antirresortivos, principalmente bifosfonatos, está ampliamente descrita en la literatura científica.

Sin embargo, últimamente se han descrito también algunos casos de ONM inducido por denosumab, principalmente en pacientes con procesos oncológicos. Sarina E. C. et al., describen el caso de un paciente de 74 años con cáncer de próstata metastático que tras el inicio de tratamiento con denosumab desarrolló a los 7 meses una ONM⁵. Otro caso descrito por Tara L. Aghaloo et al., muestra una paciente de 65 años con un tumor de células grandes en el sacro, que recibe tratamiento con denosumab, y que tras presentar dolor en la parte posterior mandíbula derecha recibió tratamiento endodóntico. Tras la intervención se observó un área sospechosa de hueso expuesto que se clasificó como ONM⁶.

En España, solo encontramos un caso clínico publicado, donde Diz P. et al., describen un paciente de 73 años con cáncer de próstata, que tras una extracción dental unos meses después de recibir tratamiento con denosumab, es diagnosticado de ONM⁷.

Como se ha comentado anteriormente, la mayoría de ONM asociadas a denosumab están relacionadas en pacientes con enfermedades oncológicas, pero en 2013, Neuprez A. et al. publicaron la primera ONM asociada a un paciente con osteoporosis tras una extracción dental⁸.

En este caso, el algoritmo de Karch-Lasagna modificado estableció como "posible" la relación entre osteonecrosis mandibular y denosumab, existiendo una asociación temporal entre el uso del fármaco y la ONM, así como entre la suspensión del mismo y la mejoría. Además, en varios de los casos descritos en la literatura, la ONM suele aparecer tras una exodoncia, similar a lo que ocurre en el presente caso. Aunque entre los principales factores de riesgo para la ONM encontramos el uso de glucocorticoides, mieloma múltiple, tratamiento con quimioterapia, bifosfonatos intravenosos y patología dental o exodoncia, la paciente

solo presentaba la exodoncia como factor de riesgo.

Como conclusión, se describe el primer caso publicado en España de ONM tras una extracción dental posiblemente causada por denosumab utilizado en el tratamiento de la osteoporosis. Asimismo, dado el incremento de la prescripción de denosumab para el tratamiento de pacientes con osteoporosis, es conveniente ser consciente del riesgo que supone, y de los factores de riesgo a tener en cuenta, siendo la higiene dental, uno de los principales aspectos.

Nota: esta reacción ha sido notificada online a través del Programa de la Tarjeta Amarilla al Centro de Farmacovigilancia (FEDRA).

Bibliografía

1. Sambrook PN, Ebeling P. Osteonecrosis of the jaw. *Curr Rheumatol Rep.* 2008;10:97-101.
2. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61:1115-7.
3. Borrás Blasco J, Rosique Robles D, Giner Marco V, Galán Brotons A. Osteonecrosis maxilar asociada a zolendronato. *Farm Hosp.* 2006;30(3):193-9.
4. Ficha técnica disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001120/WC500093526.pdf
5. Sarina EC, Pichardo Sophie CC, Kuypers JP, van Merkesteyn R. denosumab osteonecrosis of the mandible: A new entity? A case report. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery.* 2013;41:e65ee69.
6. Aghaloo TL, Felsenfeld AL, Tetradis S. Osteonecrosis of the jaw in a patient on denosumab. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68:959-63.
7. Diz P, López-Cedrún JL, Arenaz J, Scully C. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw. *J Am Dent Assoc.* 2012;143(9):981-4.
8. Neuprez AS, Coste E, Rompen JM, Crielaard J, Reginster Y. Osteonecrosis of the jaw in a male osteoporotic patient treated with denosumab. *Osteoporos Int.* 2014;25:393-5.

P. Selvi Sabater, A. M. Rizo Cerdá, J. C. Titos Arcos y A. Espuny Miró

Hospital Morales Meseguer. Murcia. España.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pbselvi@gmail.com

(Pablo Selvi Sabater).

Recibido el 17 de enero de 2014; aceptado el 11 de marzo de 2014.

DOI: 10.7399/FH.2014.38.3.7279

Toxicidad de la gemcitabina intravesical en el tratamiento del cáncer de vejiga superficial



Toxicity of intravesical gemcitabine in superficial bladder cancer treatment

Sr. Director:

La gemcitabina intravesical es utilizada como tratamiento complementario de la resección transuretral (RTU) en pacientes con tumor de vejiga superficial de riesgo intermedio, alta recurrencia o de alto riesgo sin respuesta previa al tratamiento intravesical con Bacilo de Calmette-Guérin (BCG)¹. Posee una serie de características farmacológicas adecuadas para su utilización como fármaco intravesical: 1) bajo peso molecular y liposolubilidad elevada que facilitan su difusión a las células malignas.

nas uroteliales, 2) transformación rápida a metabolitos inactivos que disminuye el riesgo de toxicidad sistémica y 3) toxicidad local baja. Esta buena tolerancia potencial ha sido confirmada clínicamente en diferentes ensayos clínicos y estudios observacionales¹⁻⁴.

Aunque existen diferentes pautas de administración la más estudiada es la que utiliza gemcitabina intravesical a las 4-8 semanas de la RTU a una dosis de 2.000 mg en 50ml de suero fisiológico durante 60 minutos con vaciado vesical completo previo a través de catéter vesical. Esta dosis se administra semanalmente durante 6 semanas y posteriormente de forma mensual, hasta completar el año de tratamiento (10 instilaciones mensuales)³.

El objetivo de este trabajo es la descripción de la tolerancia al tratamiento de los seis primeros pacientes consecutivos con cáncer de vejiga superficial tratados con gemcitabina intravesical a la dosis y pauta anteriormente descritas. La especialidad farmacéutica utilizada en la presente serie fue Gemcitabina Actavis 1 g/25 mL, por lo que no se realizó dilución adicional con suero fisiológico.

Descripción de los casos

Caso 1

Varón de 72 años, que presentó síndrome miccional en los minutos posteriores a la primera administración de gemcitabina intravesical, con dolor local intenso, polaquiuria, disuria y hematuria (grado 1)⁵. El urinocultivo fue negativo. La clínica mejoró lentamente en las semanas posteriores con tratamiento antiinflamatorio vía oral. En estudio cistoscópico a las 2 semanas se observó un importante edema mucoso e hiperplasia del epitelio a nivel de fondo vesical. Se realizó una nueva RTU, cuyo análisis anatomopatológico reveló una fibrosis subepitelial con focos de cistitis inespecífica, compatible con cistitis química, por lo que se decidió suspender definitivamente el tratamiento.

Caso 2

Varón de 54 años, que había recibido tratamiento complementario previo con mitomicina (MMC) intravesical. Inició tratamiento con gemcitabina intravesical, presentando a los cinco minutos de finalizar la tercera instilación, espasmo vesical con micción espontánea, sudoración profusa y sensación de mareo (grado 1)⁵, siendo las cifras de tensión arterial postinstilación de 120/70 mmHg y el urinocultivo negativo. Continuó tratamiento hasta la séptima dosis de gemcitabina, en la que presentó un nuevo episodio de espasmo vesical, hipotensión (80/50 mmHg) y sudoración (grado 2)⁵, del que se recuperó en los siguientes minutos (urinocultivo

negativo y hemograma normal). Se decidió suspender el tratamiento tras el segundo episodio de efecto adverso (EA).

Caso 3

Varón de 52 años, que durante la segunda instilación con gemcitabina intravesical presentó dolor local intenso, sensación de quemazón y tenesmo vesical (grado 2)⁵, que obligó a la interrupción inmediata de la administración, persistiendo disuria y dolor suprapúbico que mejoró durante las 24 horas siguientes con tratamiento antiinflamatorio vía oral. El tratamiento se suspendió a petición del paciente. Dos semanas después el paciente inició tratamiento intravesical con MMC, con buena tolerancia tras cuatro instilaciones.

Caso 4

Varón de 75 años, que había recibido previamente tratamiento complementario intravesical con MMC y BCG. Tras recidiva tumoral inició tratamiento con gemcitabina intravesical. Durante la primera instilación el paciente presentó quemazón local intensa, mareo y sudoración profusa (grado 2)⁵, que obligaron a detener la administración del tratamiento. Aunque presentó hipotensión (90/60 mmHg) postinstilación las cifras de tensión se normalizaron (130/80 mmHg) a los pocos minutos con medidas posturales. La disuria mejoró durante las 24 horas posteriores con tratamiento antiinflamatorio vía oral. El urinocultivo fue negativo. El tratamiento fue suspendido por decisión del paciente. Tras dos semanas inició tratamiento intravesical con MMC con buena tolerancia tras cuatro instilaciones.

Caso 5

Varón de 72 años, con contraindicación para tratamiento complementario con BCG, al que se administró MMC postRTU sin efectos secundarios. Posteriormente, inició tratamiento con gemcitabina intravesical del que recibió ocho dosis con buena tolerancia, cinco semanales y tres mensuales (la sexta semana no se administró por prostatitis con urinocultivo positivo para *Enterococcus faecalis*).

Caso 6

Varón de 84 años, sin tratamiento intravesical previo y portador de sonda vesical permanente, que presentó síndrome miccional irritativo unas horas después de la 4ª instilación con disuria, polaquiuria y dolor (grado 1)⁵. Tras la obtención de un urinocultivo positivo a *Escherichia coli* multirresistente se suspendió el tratamiento con gemcitabina intravesical.

Discusión

De los seis pacientes descritos, cuatro (67%) presentaron efectos adversos atribuibles a la administración de gemcitabina intravesical, ya que aparecieron durante o en los minutos inmediatamente posteriores a la instilación, y además se descartó mediante urino-cultivo la existencia de infección urinaria asociada. Al igual que en otros estudios, en todos los casos, se trataron de toxicidades grado 1/2⁵ aunque en una proporción superior a la descrita en la literatura (11,5-58%)^{2-4,6}. Todos ellos presentaron EA locales, pero además dos pacientes (33%), también presentaron EA sistémicos: sudoración intensa e hipotensión, descritos como EA de la gemcitabina, pero muy infrecuentes con la administración intravesical, cuya absorción sistémica a esta dosis es mínima y transitoria^{2,7}.

Los efectos adversos relacionados con el tratamiento fueron la causa de su interrupción en 4 de los 5 casos en que fue suspendido (80%). Este dato contrasta con lo publicado en otros trabajos, donde la interrupción del tratamiento por EA a la gemcitabina fue insignificante^{2-4,6}.

Ninguno de los pacientes descritos tenía antecedentes previos de radioterapia pélvica², ni de tratamiento intravesical con BCG en los tres meses anteriores⁴, que pudiera justificar la clínica irritativa vesical. Dado que todos los casos de EA atribuibles a la instilación intravesical con gemcitabina acontecieron durante la administración o en los minutos inmediatamente siguientes, no sugiere una relación con el aumento del tiempo de exposición al fármaco secundario a una disfunción del vaciado vesical de los pacientes. *Perdona et al* apuntan que el bajo pH conseguido tras la dilución de la gemcitabina en suero fisiológico (pH: 2-3) podría favorecer la toxicidad de la gemcitabina intravesical⁴; y quizás podría ser más adecuada la utilización de gemcitabina tamponada con bicarbonato para conseguir un pH de 5,5 tal como se describe en algunos trabajos⁸. En nuestra serie de casos la marca comercial de gemcitabina utilizada tiene un pH de 7 que no justificaría la toxicidad descrita. Sin embargo, el hecho de estar formulada en una solución que contiene como excipiente etanol a una concentración elevada (395 mg/mL), podría estar relacionado con el aumento de toxicidad observado. La aparición de una toxicidad diferente cuando se utiliza gemcitabina en solución para perfusión ha sido descrita tras la utilización de gemcitabina por vía intravenosa⁹.

En dos de los cuatro pacientes (casos 3 y 4) en los que suspendió la gemcitabina intravesical por EA, se documentó una buena tolerancia al tratamiento intravesical con MMC. Esto contrasta con los datos obtenidos en un ensayo clínico fase III donde se comparó la eficacia y tolerancia de gemcitabina frente a MMC

intravesical, en el que la incidencia de efectos adversos fue significativamente menor en el grupo tratado con gemcitabina (38,8% frente a 72,2% $p < 0,05$)².

En conclusión, el tratamiento intravesical con gemcitabina, no ha sido tan bien tolerado como se recoge en la bibliografía existente^{2-4,6}. Aunque los efectos adversos fueron de grado leve-moderado, por su carácter básicamente local, sin requerimiento de tratamiento parenteral, transfusiones u hospitalización, fueron el motivo de la suspensión del tratamiento en un 80% de los casos. Este hecho pudo estar relacionado con la especialidad farmacéutica utilizada.

Bibliografía

- Jones G, Cleves A, Wilt TJ, Mason M, Kynaston HG, Shelley M. Intravesical gemcitabina for non-muscle invasive bladder cancer (Intervention Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 1. Art. No.: CD009294. DOI: 10.1002/14651858.CD009294.pub2.
- Addeo R, Caraglia M, Bellini S, Abbruzzese A, Vincenzi B, Montella L et al. Randomized phase III trial on gemcitabine versus mitomycin in recurrent superficial bladder cancer: Evaluation of efficacy and tolerance. *J Clin Oncol*. 2010;28:543-8.
- Shelley MD, Jones G, Cleves A, Wilt TJ, Malcom MD, Kynaston HG. Intravesical gemcitabine therapy for non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC): a systematic review. *BJUI*. 2012;109:496-505.
- Perdona S, Di Lorenzo G, Cantiello F, Damiano R, De Sio M, Masala D et al. Is gemcitabine an option in BCG-refractory non muscle-invasive bladder cancer? A single-arm prospective trial. *Anti-Cancer Drugs*. 2010;21:101-6.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 (CTCAE). Publish Date: June 14, 2010 [citado 04-02-2014]. Disponible en: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf
- Scorticati C, García A, Álvarez P, González P, Mazza O. Gemcitabine como tratamiento intravesical en cáncer superficial de vejiga de alto grado refractario a Bacilo Calmette-Guérin. *Rev Arg de Urol*. 2010;75(3):112-8.
- Mattioli F, Curotto A, Manfredi V, Gosmar M, Garbero C, Ambruosi C et al. Intravesical gemcitabine in superficial bladder cancer: a phase II safety, efficacy and pharmacokinetic study. *Anticancer Res*. 2005;25:2493-6.
- Dalbagni G, Russo P, Bochner B, Ben-Porat L, Sheinfeld J, Sogani P et al. Phase II trial of intravesical gemcitabine in bacille Calmette-Guérin-refractory transitional cell carcinoma of the bladder. *J Clin Oncol*. 2006;24:2729-34.
- ter Borg M, Alffenaar JW and Allersma D. Ready-to-use-gemcitabine. *Hospital Pharmacy Europe* 2012; 64: [citado 18-02-2014]. Disponible en: <http://www.hospitalpharmacyeurope.com/issues/38960>.

R. Gavira Moreno¹, P. Beardo Villar² y R. Gamaza Martínez²

¹UGC de Farmacia. ²UGC de Urología. Hospital del SAS de Jerez de la Frontera. España.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rocio.gavira.sspa@juntadeandalucia.es (Rocio Gavira Moreno).

Recibido el 25 de mayo de 2013; aceptado el 26 de marzo de 2014.

DOI: 10.7399/FH.2014.38.3.646

Administración de colistina intraventricular para el tratamiento de la meningoencefalitis por *Stenotrophomonas maltophilia*



Treatment of *Stenotrophomonas maltophilia meningoencephalitis* with intraventricular colistin

Sr. Director:

La meningoencefalitis es una infección del sistema nervioso central (SNC) que puede ocurrir en pacientes sometidos a neurocirugía, con gran trascendencia clínica ya que se asocia con una elevada morbilidad y mortalidad. Los carbapenemes constituyen los antibióticos de primera elección para el tratamiento de este tipo de infecciones, sin embargo debido al progresivo aumento de bacilos gramnegativos multirresistentes (BGN-MR) las opciones terapéuticas que existen son limitadas. Las polimixinas son los únicos compuestos que han demostrado cierta eficacia en muchos de estos casos¹.

Se describe el caso de una paciente con meningoencefalitis por *Stenotrophomonas maltophilia* multirresistente, con una expresión heterogénea del patrón de resistencia, que recibió tratamiento con colistina intravenosa e intraventricular. Se revisa la literatura sobre la administración de colistina intraventricular, así como el fenómeno de "heterorresistencia". Se trataría del primer caso clínico publicado sobre heterorresistencia a colistina en *S. maltophilia*.

Caso clínico

Mujer de 46 años que ingresa en el Servicio de Neurocirugía por un hematoma cerebral secundario a rotura de aneurisma de la arteria cerebral media izquierda. Se realiza un clipaje de aneurisma de urgencia para la evacuación del hematoma y una craniectomía frontotemporal izquierda descompresiva, dejándose un drenaje ventricular externo. Desde el día de la intervención presenta fiebre persistente, siendo diagnosticada de un posible Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica con sospecha de un foco pulmonar, posiblemente por neumonía aspirativa. Recibe tratamiento antibiótico con vancomicina 1.000 mg/12 h durante 7 días y meropenem 1.000 mg/8 h durante 14 días.

A las dos semanas de la intervención, es diagnosticada de una infección por *Enterococcus faecalis* de la

herida de la craniectomía y 7 días después se le practica una resonancia magnética nuclear cerebral cuyo resultado es compatible con meningoencefalitis, pese a que los cultivos de líquido cefalorraquídeo (LCR) son negativos. La paciente es tratada con vancomicina 1.000 mg/8 h y cefepima 2.000 mg/8 h durante 23 días. A los 45 días de la intervención se diagnostica, tras extraer nuevos cultivos de LCR, una ventriculitis por *E. faecalis* asociada a la derivación externa y es tratada con meropenem 1.000 mg/8 h durante 13 días y ampicilina 2.000 mg/24 h durante 24 días. Tras 59 días de ingreso se aísla *Candida albicans* en LCR con candidemia asociada y se añade al tratamiento fluconazol 400 mg/12 h durante 17 días.

Los cultivos posteriores de LCR y sangre para los patógenos mencionados resultan negativos, por lo que se infiere la resolución de las infecciones previas; sin embargo la paciente vuelve a presentar fiebre elevada y el día +70 se aísla, en un cultivo de las secreciones respiratorias, *P. aeruginosa* multirresistente, sensible únicamente a ceftazidima (CMI \leq 4 mg/L) y a colistina (CMI \leq 2 mg/L) (EUCAST-2012, www.eucast.org). Asimismo, el día +73 se aísla en LCR *Stenotrophomonas maltophilia*, resistente a betalactámicos, aminoglucósidos y fluoroquinolonas, sensible solo a cotrimoxazol (CMI \leq 2/38 mg/L) y con una CMI de colistina \leq 2 mg/L. Debido a la falta de punto de corte para este último antimicrobiano frente a *S. maltophilia* se utilizó el definido por EUCAST para *Acinetobacter* spp (sensibilidad, \leq 2 mg/L). Tras tratamiento con cotrimoxazol iv 800/160 mg/12 h y con ceftazidima iv 2.000 mg/8 h, el día +75 la paciente continúa con fiebre, por lo que se plantea un tratamiento de rescate con colistina iv 2 MUI/8 h, colistina intraventricular 60.000 UI/12 h y cotrimoxazol iv 1.600/320 mg/12 h. Transcurridos 7 días con dicho tratamiento, el día +82 crece, en un cultivo de LCR, *S. maltophilia* sensible a minociclina (CMI \leq 4 mg/L, CLSI-2012) y resistente a colistina (CMI $>$ 4 mg/L)². Tras la confirmación de este valor mediante una tira de gradiente preformado de CMI, se observa que se debe al crecimiento de una subpoblación diferente de la mayoritaria. Ante esta situación se suspende colistina y se administra minociclina 200 mg/12 h por sonda nasogástrica, además de cotrimoxazol iv 1.600/320 mg/12 h. Posteriormente, ante la necesidad de dieta absoluta como consecuencia de una hemorragia digestiva, el día +94 se suspende minociclina y se pauta tigeciclina iv 50 mg/12 h. Finalmente la paciente fallece a los 95 días del ingreso por infecciones intercurrentes.

Discusión

Las polimixinas son agentes tensioactivos que se unen a la membrana externa bacteriana de los gramnegativos y alteran su permeabilidad causando la muerte celular. Existen cinco tipos aunque solo las poli-

mixinas B y E (colistina) se utilizan en la práctica clínica¹ y han sido "recuperadas" ante la creciente aparición de infecciones por BGN-MR y la falta de otros antibióticos activos en estas situaciones^{1,3}. La colistina se emplea en el tratamiento de infecciones nosocomiales incluyendo neumonías, infecciones del tracto urinario, bacteriemia, infecciones asociadas a catéteres venosos, peritonitis, infecciones de heridas quirúrgicas y meningitis por BGN-MR, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. y enterobacterias¹. En el caso de nuestra paciente, este antimicrobiano fue prescrito para el tratamiento de meningoencefalitis por *S. maltophilia*.

S. maltophilia se caracteriza por una elevada resistencia intrínseca a los antibióticos debido a distintos mecanismos entre los que se encuentran la producción de betalactamasas, la impermeabilidad de la membrana externa y la expresión de bombas de expulsión activa⁴.

La meningoencefalitis por *S. maltophilia* es poco frecuente, se asocia generalmente a procedimientos neuroquirúrgicos y se ha relacionado con ciertos factores predisponentes, entre ellos la presencia de catéteres venosos centrales, ventilación mecánica, hospitalización prolongada y especialmente el tratamiento previo con antibióticos de amplio espectro, fundamentalmente cefalosporinas y carbapenemes⁴. En la paciente que nos ocupa, concurrían todos los factores de riesgo mencionados.

La paciente fue tratada con colistina tanto por vía intravenosa como intraventricular, en esta última forma debido a su escasa penetración a través de la barrera hematoencefálica, que impide obtener concentraciones adecuadas en LCR, alcanzando solo el 5% de los niveles plasmáticos⁵. Dicha vía de administración fue autorizada por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del hospital y el Servicio de Farmacia preparó una solución de 60.000UI de colistimetato de sodio en 5mL de suero salino para su administración⁶.

Si bien las polimixinas se presentan a menudo como la única alternativa terapéutica en infecciones debidas a BGN-MR, para el caso de *S. maltophilia* su eficacia puede resultar limitada ya que la resistencia in vitro llega a ser, en algunas series, hasta del 30%⁴. En este caso, tras una semana de tratamiento con cotrimoxazol y colistina, el Servicio de Microbiología informó que el aislado, a diferencia del recuperado inicialmente, era resistente a colistina (> 4 mg/L) pero con un patrón de heterorresistencia poblacional solo observado tras la determinación de la CMI mediante difusión empleando una tira de gradiente preformado.

El fenómeno de la heterorresistencia para colistina ha sido descrito tanto en grampositivos como en gramnegativos. Esencialmente se trata de la presencia de subpoblaciones resistentes a un determinado antibiótico incluso

en cepas sensibles. La expresión heterogénea de la resistencia podría explicar, en el caso de esta paciente, las diferentes CMIs observadas para colistina en los sucesivos aislados de *S. maltophilia* recuperados, asumiendo que se trató siempre de la misma cepa, ya que esto no se confirmó a nivel molecular^{7,8}.

Cada vez son más numerosas las publicaciones en las que se demuestra la eficacia terapéutica de la colistina intraventricular para el tratamiento de infecciones por microorganismos sensibles³. Aunque la experiencia clínica sea aun limitada, consideramos que debe ser una opción a tener en cuenta ya que, en el caso de patógenos multirresistentes, suele ser una de las pocas alternativas disponibles. Para *S. maltophilia*, pese a que en el caso presentado es difícil evaluar la verdadera implicación de la posible heterorresistencia a colistina en la evolución clínica desfavorable de la paciente, quizás sería adecuado tener presente la posibilidad de que pueda ocurrir este fenómeno.

Bibliografía

1. Michalopoulos AS, Karatza DC. Multidrug-resistant Gram-negative infections: the use of colistin. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8:1009-17.
2. Wayne, PA. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-Second informational Supplement. Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S22. USA, 2012.
3. Cascio A, Conti A, Sinardi L, Iaria C, Angileri FF, Stassi G, David T, Versaci A, Iaria M, David A. Post-neurosurgical multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis successfully treated with intrathecal colistin. A new case and a systematic review of the literature. *International Journal of Infectious Diseases*. 2010;14:572-9.
4. Nyc O, Matejková J. *Stenotrophomonas maltophilia*: Significant contemporary hospital pathogen - review. *Folia Microbiol (Praha)*. 2010;5:286-94.
5. Markantonis SL, Markou N, Fousteri M, Sakellaris N, Karatzas S, Alamanos I, Dimopoulou E, Baltopoulos G. Penetration of colistin into cerebrospinal fluid. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:4907-10.
6. Gil Luján G, Clemente Bautista S, Oliveras Arenas M, Cabañas Poy M.J, Hidalgo Albert E. Dosificación de fármacos en administración cerebrospinal. *Farmacia Hospitalaria*. 2005;29:185-190.
7. Martínez-Martínez L. Muerte bacteriana y heterorresistencia a los antimicrobianos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26:481-4.
8. Hernán Rodríguez C, Barberis C, Nastro M, Bombicino K, Granados G, Vay C, Famiglietti A. Impact of heteroresistance to colistin in meningitis caused by *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Infection*. 2012;64:119-21.

V. Romero Díaz-Maroto, C. Pérez Martínez-Conde, M.^a I. Morosini Reilly y T. Bermejo Vicedo

Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: vanessa.romero@salud.madrid.org
(Vanessa Romero Díaz-Maroto).

Recibido el 29 de enero de 2014; aceptado el 31 de marzo de 2014.
DOI: 10.7399/FH.2014.38.3.7304

Reacción infusional grave e infrecuente por trastuzumab



An unexpected and severe infusion reaction induced by trastuzumab

Sr. Director:

Introducción

El trastuzumab, anticuerpo monoclonal humanizado anti HER-2, puede producir reacciones relacionadas con la infusión, generalmente leves o moderadas. El mecanismo de estas reacciones, al igual que con otros anticuerpos monoclonales, se cree que está asociado con liberación de citoquinas, más que con reacciones de hipersensibilidad tipo 1, mediadas por Ig-E¹. Su aparición es más frecuente durante la infusión o en las 2 horas posteriores a la primera o segunda administración del fármaco. Los síntomas más habituales son fiebre y escalofríos². Se han descrito reacciones graves^{3,4}, aunque su frecuencia estimada es inferior al 1%⁵. Las reacciones graves son más frecuentes durante la primera administración y se caracterizan principalmente por síntomas respiratorios. En la mayoría de los pacientes es posible reintroducir el fármaco sin que aparezcan nuevos síntomas².

Caso clínico

Paciente de 62 años, sin alergias medicamentosas conocidas, que recibía tratamiento crónico con glimepirida, bilastina, amlodipino, irbesartan e hidroclorotiazida. Fue diagnosticada de cáncer de mama metastásico, con receptores hormonales negativos y HER2 sobreexpresado, e inició tratamiento de 1ª línea con paclitaxel asociado a trastuzumab semanal. Se administraron tres dosis de trastuzumab sin incidencias. Durante la infusión de la tercera dosis de paclitaxel (premedicado de forma habitual), una vez administrado el trastuzumab, la paciente sufrió una reacción infusional grave con dificultad respiratoria y escalofríos; a la exploración se objetivó hipotensión y sibilantes espiratorios en relación con broncoespasmo. Se trató con oxigenoterapia y administración intravenosa de 5 mg de dexclorfeniramina y 60 mg de metilprednisolona vía intravenosa. Por este motivo, se sustituyó el esquema por trastuzumab trisemanal, asociado a vinorelbina; durante la administración de trastuzumab (4ª dosis en total), la paciente experimentó una reacción infusional grave, con dificultad respiratoria, hipotensión, dolor abdominal, y rubor facial. Fue tratada de la misma forma que en el ciclo anterior con la adición de fluidoterapia, con mejoría parcial de la situación clínica, apareciendo fiebre y tiritona por lo

que se decidió ingresar a la paciente, que recuperó su situación basal en las primeras 24 horas tras la reacción.

Cinco días más tarde, se programó de nuevo la administración del fármaco, con la paciente hospitalizada, con premedicación (dexametasona 20 mg, dexclorfeniramina 5 mg, ranitidina 50 mg y paracetamol 1 g, todo ello por vía intravenosa) y vigilancia estrecha. Se administró inicialmente una dosis de prueba, a velocidad creciente, iniciándose a 0,1 mg/h y duplicándose la velocidad cada 10 min, hasta administrar 5 mg (duración total 82 min). Dada la buena tolerancia, se instauró la infusión con el resto de la dosis, 440 mg, en 250 ml, programando 90 min de duración. Tras 20 min la paciente presentó rubor facial, dolor lumbar intenso y sudoración profusa, por lo cual se suspendió definitivamente el fármaco, (dosis total administrada 97 mg). Recibió tratamiento con 300 mg de hidrocortisona, 5 mg de dexclorfeniramina y 1 g de paracetamol, con mejoría sintomática, tras la cual se le administró la dosis de vinorelbina sin ninguna incidencia adicional.

Comentario

El patrón de aparición de la reacción adversa presentada difiere del habitual para el fármaco en varios aspectos: en primer lugar por su gravedad, poco habitual para los tratamientos con trastuzumab, ya que la incidencia de reacciones graves se ha cifrado en el 0,3%²; en segundo lugar por aparecer tras tres administraciones sin incidencias, cuando se han descrito principalmente tras la primera administración²⁻⁴; en tercer lugar, por la imposibilidad de reintroducción del fármaco incluso con premedicación e inicio gradual, si bien no se realizó un esquema de desensibilización estándar⁶, por considerar poco probable que se tratase de una reacción real de hipersensibilidad. En la revisión de Cook-Brunns² se describe un 85% de reintroducciones del fármaco de forma segura.

Los síntomas sí coincidieron con los descritos con mayor frecuencia que son respiratorios (65%), escalofríos (32%), reducción en la saturación de oxígeno (15%), hipotensión y fiebre (14%)². Otros síntomas descritos son dolor de cabeza, fatiga³, temblor generalizado, sudoración, hipertensión y taquicardia sinusal⁴.

Comentar que la reacción imputada a paclitaxel, durante la tercera semana, pudo ser causada por este fármaco o por el trastuzumab administrado previamente. En el caso clínico descrito por Giuliani⁴, la paciente había presentado reacción previa con docetaxel.

Aplicando el algoritmo de causalidad de Karch-Lasagna modificado⁷, la reacción se clasificaría como definida, en base a la secuencia temporal compatible, el conocimiento previo (aunque con un patrón de presentación distinto), la mejoría tras la retirada del fármaco, la reaparición tras la reexposición y la no existencia de causas alternativas; con una puntuación total superior a 8.

El interés de esta comunicación radica en dar a conocer una forma de presentación no habitual de la reacción

infusional a trastuzumab, que puede inducir al clínico a pensar en la existencia de una causa alternativa o a infraestimar la gravedad potencial de la reintroducción del fármaco. Las características descritas apuntan hacia una reacción clásica de hipersensibilidad tipo 1.

Bibliografía

1. Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *The Oncologist*. 2007;12:601-9.
2. Cook-Bruns N. Retrospective analysis of the safety of Herceptin immunotherapy in metastatic breast cancer. *Oncology*. 2001;61(Suppl. 2):58-66.
3. Tada K, Ito Y, Hatake K, Okudaira T, Watanabe J, Arakawa M et al. Severe infusion reaction induced by trastuzumab: a case report. *Breast Cancer*. 2003;10(2):167-9.
4. Giuliani J. A severe delayed infusion reaction induced by trastuzumab: a life threatening condition. *Med Oncol*. 2012;29(5):3597-8.
5. Boekhout AH, Beihnen JH, Schellens JHM. Trastuzumab. *The Oncologist*. 2011;16:800-10.
6. Cortijo-Cascajares S, Jiménez-Cerezo MJ, Herreros de Tejada A. Revisión de las reacciones de hipersensibilidad a antineoplásicos. *Farm Hosp*. 2012;36:148-58.
7. Algoritmo Karch-Lasagna modificado. Centros Autónomos de Farmacovigilancia. Manual de Codificación. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1994.

M.^a Sacramento Díaz-Carrasco¹, C. Ramírez², S. Montenegro³ y J. L. Alonso-Romero⁴

¹Dra. en Farmacia. FEA. Servicio de Farmacia. ²Lda. en Farmacia. FIR. Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. ³Lda. en Medicina. MIR. Servicio Oncología Médica. ⁴Dr. en Medicina. Jefe de Sección Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. España.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: msacramento.diaz@carm.es

(M.^a Sacramento Díaz-Carrasco).

Recibido el 18 de diciembre de 2013; aceptado el 31 de marzo de 2014.
DOI: 10.7399/FH.2014.38.3.1169

Reacción de hipersensibilidad a etopósido. A propósito de un caso



Hypersensitivity reaction to etoposide. A case report

Sr. Director:

El etopósido es un agente antineoplásico ampliamente utilizado en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, entre ellos el sarcoma de Ewing.

La incidencia de reacciones de hipersensibilidad (RH) con etopósido es baja (1-3%)¹. En los casos en los que se producen, suelen presentarse en los primeros minutos de la infusión aunque también pueden aparecer horas después de la administración². Estas RH se manifiestan con fiebre, escalofríos, taquicardia, broncoespasmo, disnea e hipotensión. Generalmente remiten al interrumpir el tratamiento y administrando antihistamínicos y glucocorticoides¹. A continuación se describe un caso de un paciente que presentó una RH tardía a etopósido.

Descripción del caso

Paciente de 17 años de edad (peso = 84 kg, talla = 180 cm; superficie corporal = 2 m²), con antecedentes de asma alérgica sin tratamiento de base e intolerancia a amoxicilina-clavulánico que fue diagnosticado de sarcoma de Ewing grupo 1 (tumor localizado, no axial, no metástasis) en el fémur derecho. Inició el primer ciclo de quimioterapia según el protocolo de la Sociedad Española de Oncología Pediátrica (SEOP-EWING 2001) con inducción "VIDE" (Tabla 1). Como tratamiento de soporte se administró sueroterapia con electrolitos, granisetron 1 mg/12 h y alopurinol 300 mg/día.

En la analítica previa al primer ciclo de quimioterapia todos los parámetros analíticos se encontraban dentro de los valores normales.

Se inició el ciclo de quimioterapia con la administración de vincristina. Posteriormente se inició la infusión de etopósido. Tras 90 minutos de infusión, presentó una erupción urticariforme en cara, tórax, espalda, brazos y muslos. Se detuvo inmediatamente la infusión de etopósido y se administraron 50 mg de difenhidramina por vía intravenosa. A los pocos minutos de la administración de difenhidramina el rash disminuyó. No se reinició la infusión de etopósido y se pospuso 24 horas la administración del resto de citostá-

Tabla 1. Ciclo de inducción "VIDE"

Fármaco	Posología	Dosis a administrar	Días del ciclo	Tiempo de administración
Vincristina	1,5 mg/m ² /día (dosis máx. 2 mg)	2 mg/día	1	Infusión i.v en 15 min
Etopósido	150 mg/m ² /día	300 mg/día	1-3	Infusión i.v en 3 h
Ifosfamida	3.000 mg/m ² /día	6.000 mg/día	1-3	Infusión i.v en 1 h
Mesna	3.600 mg/m ² /día	7.200 mg/día	1-4	Infusión i.v. en 24 h (iniciar 1 h antes de la ifosfamida)
Doxorubicina	20 mg/m ² /día	40 mg/día	1-3	Infusión i.v. en 4 h

ticos. La concentración de la dilución de etopósido (0,3 mg/ml) y la velocidad de infusión (5,6 ml/min, 1,67 mg/min) eran correctas.

Al día siguiente se reinició el tratamiento administrando la dosis restante del día 1 (150 mg). La concentración de etopósido fue de 0,15 mg/ml y se administró a una velocidad de 5,6 ml/min (0,83 mg/min)³. Se administraron 100 mg de hidrocortisona y 50 mg de difenhidramina por vía intravenosa antes de iniciar la infusión de etopósido. A los 90 minutos se observó un discreto exantema cutáneo y se detuvo la administración del fármaco. Se controló de nuevo con la administración de 100 mg de hidrocortisona y 50 mg de difenhidramina. Se decidió no reiniciar el etopósido y no administrar las dosis de los días 2 y 3. Se administró el resto de citostáticos del ciclo con buena tolerancia y se decidió el alta hospitalaria.

El paciente reingresó al cabo de dos semanas para recibir el segundo ciclo de quimioterapia según el esquema "VIDE" a dosis plenas. Dado que en el primer ciclo había presentado una reacción alérgica urticariforme al etopósido, se realizó una búsqueda bibliográfica sobre el manejo de reacciones anafilácticas inducidas por este fármaco. Se aconsejó la administración del siguiente esquema de premedicación³: 100 mg/6 horas de hidrocortisona en bolus i.v y 50 mg/6 horas de difenhidramina en bolus i.v iniciando la pauta 24 horas antes y manteniéndola hasta 24 horas después de finalizar la administración de etopósido. Se preparó el etopósido a una concentración de 0,15 mg/ml (300 mg/2 L) y se infundió a 5,6 ml/min (0,83 mg/min). El paciente fue monitorizado, la tolerancia al fármaco fue buena y únicamente presentó ronchas evanescentes sin otra clínica acompañante. El resto del tratamiento fue tolerado correctamente presentando únicamente retención hídrica con aumento de peso, que se corrigió con furosemida, e hiperglicemia en el contexto de tratamiento corticoideo.

Con estas medidas, el paciente pudo completar los cuatro siguientes ciclos de la fase de inducción del tratamiento con buena tolerancia.

Discusión

Las RH a etopósido son poco frecuentes pero pueden llegar a ser mortales. La etiología de estas RH es desconocida pero podría ser atribuida al polisorbato 80, excipiente utilizado como disolvente del etopósido, o al propio principio activo^{1,2,4,5,6}. En modelos animales, el polisorbato 80 ha demostrado inducir la liberación de histamina produciendo RH^{2,3,5}. Estas también se han relacionado con la velocidad de infusión o con concentraciones de etopósido entre 0,2 y 1,0 mg/ml⁶.

Existen varios casos documentados en los que se utilizó con éxito fosfato de etopósido en pacientes que previamente habían presentado una RH a etopósido^{2,4,5,6}. El fosfato de etopósido, medicamento no comercializado en España, es un profármaco hidrosoluble de etopósido que no contiene polisorbato 80 en su formulación. Esto podría apoyar la hipótesis de que la RH a etopósido sea debida al

polisorbato 80^{2,4,5,6}. No obstante, recientemente se ha publicado un caso de hipersensibilidad a fosfato de etopósido, que se atribuyó al propio principio activo¹.

En nuestro paciente, al no disponer de fosfato de etopósido y considerando los casos descritos en la literatura científica^{3,7}, se optó por administrar premedicación con corticoides y antihistamínicos, diluir la concentración de etopósido al 50% (0,15 mg/mL) y disminuir la velocidad de infusión a la mitad (0,83 mg/min). La pauta de premedicación se administró desde 24 horas antes hasta las 24 horas posteriores a la administración de etopósido.

En el caso de que las medidas anteriores no hubieran sido efectivas, también se podría haber contemplado la posibilidad de realizar un protocolo de desensibilización para etopósido. Existen pautas de desensibilización que pueden aplicarse a todos los fármacos. Se dispone de poca información respecto a pautas de desensibilización específicas para etopósido, esto podría ser debido a la baja incidencia de RH relacionadas con este fármaco y a la posibilidad de utilizar fosfato de etopósido como alternativa. Según un caso descrito en la literatura se utilizó un protocolo de desensibilización a etopósido que resultó exitoso ya que el paciente pudo continuar con el tratamiento de manera ambulatoria y sin experimentar reacciones adversas⁸.

El uso de estrategias para manejar adecuadamente las RH a etopósido es esencial, ya que la omisión de este fármaco en los esquemas de quimioterapia podría comprometer la efectividad del tratamiento.

Bibliografía

- Lindsay H, Gaynon P. Anaphylactic reaction to etoposide phosphate. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(4):765.
- Siderov J, Prasad P, De Boer R, Desai J. Safe administration of etoposide phosphate after hypersensitivity reaction to intravenous etoposide. *Br J Cancer*. 2002;86(1):12-3.
- Taguchi A, Takeshita S, Machida R, Hori Y, Aida K, Furuya U et al. Anaphylaxia induced by etoposide—a case report *Gan To Kagaku Ryoho*. 2003;30(8):1187-1189. [Abstract]
- Collier K, Schink C, Young AM, How K, Seckl M, Savage P. Successful treatment with etoposide phosphate in patients with previous etoposide hypersensitivity. *J Oncol Pharm Pract*. 2008;14(1):51-5.
- Starks D, Prinz D, Armstrong A, Means L, Waggoner S, Debernardo R. Management of a Type I Hypersensitivity Reaction to IV Etoposide in a Woman with a Yolk Sac Tumor: A Case Report. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2011;2011:837160. doi: 10.1155/2011/837160. Epub 2011 Sep 8.
- Bernstein BJ, Troner MB. Successful rechallenge with etoposide phosphate after an acute hypersensitivity reaction to etoposide. *Pharmacotherapy*. 1999;19(8):989-91.
- Hoetelmans RM, Schornagel JH, ten Bokkel Huinink WW, Beijnen JH. Hypersensitivity reactions to etoposide. *Ann Pharmacother*. 1996;30(4):367-71.
- Alvarez Cardona A, Hernández Nieto L, Pérez Gómez M, Pedroza Meléndez A, Huerta López JG. Etoposide desensitization. A case report *Rev Alerg Mex*. 2010;57(1):33-6.

M. Mullera Martí, M. Riba Solé, E. Fernández de Gamarra Martínez y M.ª A. Mangues Bafalluy

Servicio de Farmacia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: martamullera@gmail.com
(Marta Mullera Martí).

Recibido el 27 de junio de 2013; aceptado el 4 de abril de 2014.
DOI: 10.7399/FH.2014.38.3.702