



Farmacia HOSPITALARIA

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

- 573** **Una nueva estrategia de prevención del VIH: estamos PrEPArados**
Ramón Morillo Verdugo, Javier Sánchez-Rubio Ferrández

Originales

- 575** **Estudio coste-eficiencia de sistemas cerrados para la preparación de agentes antineoplásicos**
Gloria Calzado-Gómez, Gloria Julia Nazco-Casariago, María Micaela Viña-Romero, Fernando Gutiérrez-Nicolás
- 583** **Adecuación del tratamiento con canaglifozina tras alerta de farmacovigilancia en un área de gestión sanitaria**
Mercedes Manzano-García, Carmen Saborido-Cansino, María Isabel Guzmán-Ramos, María Rosa Cantudo-Cuenca, Ana Sánchez-Pedrosa
- 589** **Uso de medicina complementaria en pacientes oncológicos sometidos a tratamiento quimioterápico intravenoso**
Regina Juanbeltz, María Dolores Pérez-Fernández, Bianka Tirapu, Ruth Vera, Susana de la Cruz, María Teresa Sarobe
- 601** **Análisis de coste-utilidad de la combinación a dosis fijas de dolutegravir/abacavir/lamivudina como tratamiento inicial de pacientes con VIH + en España**
Santiago Moreno Guillén, Juan Emilio Losa García, Juan Berenguer Berenguer, José Manuel Martínez Sesmero, Santiago Cenoz Gomis, Ruth Graefehain, David López Sánchez-Cambrotero, Francisco Javier Parrondo García

Originales breves

- 611** **Evaluación de la toxicidad tras la administración de quimioterapia triple intratecal estandarizada en pacientes onco-hematológicos adultos**
Raquel Olmos-Jiménez, María Sacramento Díaz-Carrasco, Valentín Cabañas-Perianes, Manuel Valderrey Pulido, Alberto Espuny-Miró
- 618** **Polifarmacia e interacciones farmacológicas potenciales en una población envejecida con infección por el VIH**
Carla Bastida, Ana Grau, Mónica Márquez, Montse Tuset, Elisa De Lazzari, Esteban Martínez, Josep María Gatell

Revisiones

- 625** **Revisión de la estabilidad química del ondansetrón con otros medicamentos en mezclas de administración parenteral**
Gabriel Estan-Cerezo, Inmaculada Jiménez-Pulido, Francisco José Rodríguez-Lucena, Carmen Matoses Chirivella, Leticia Soriano-Irigaray, Andrés Navarro-Ruiz
- 630** **Profilaxis preexposición (PrEP) frente al VIH: eficacia, seguridad e incertidumbres**
Matilde Sánchez Conde, María Jesús Vivancos, Santiago Moreno Guillén

Casos clínicos

- 638** **Tiosulfato sódico a bajas dosis en el tratamiento de la arteriopatía urémica calcificante**
Jose Carlos de Miguel Bouzas, Eva Castro Tubío, Lucía Villamayor Blanca
- 640** **Paciente joven diagnosticada de intoxicación grave por hojas de tejo**
Cristóbal Gallego Muñoz, Nieves Guerrero Navarro, Elisa del Pilar Torres Barrera, Luis Olmos Gutiérrez
- 642** **Dalbavancina en el tratamiento de la infección de piel y tejidos blandos**
Ana Candela Fajardo, Elena Urbieto Sanz, Cristóbal Gallego Muñoz
- 644** **Trombopenia severa inducida por imipenem: una asociación poco frecuente**
María del Mar Herráez-Albendea, Marta Arteta-Jiménez

Cartas al director

- 646** **Nueva formulación de neomicina y estreptomina para la descontaminación digestiva de *klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas**
Julia López-Santamaría Donoso, Isabel Viguera Guerra
- 647** **Desarrollo de la herramienta web *Anticholinergic Burden Calculator***
Ángela Villalba-Moreno, Eva Rocío Alfaro-Lara, Susana Sánchez-Fidalgo, María Dolores Nieto-Martín, Bernardo Santos-Ramos
- 649** **Trazabilidad de medicamentos oncohematológicos a través de códigos de captura de datos**
Belén Escudero-Vilaplana, Marta Manso-Manrique, Elena García-Sanz, Amelia Sánchez-Guerrero

Otros

- 651** **61.º Congreso de la SEFH; los mejores Casos Clínicos (segunda parte)**
- Uso de bevacizumab para el tratamiento de la epistaxis en telangiectasia hemorrágica hereditaria: a propósito de un caso
Virginia Merino Martín, Alejandro Bernalte Sesé, Javier Milara Payá
 - Hemorragia profusa en paciente quirúrgica por posible interacción de escitalopram con té verde
Amaya Echeverría Gorriti, Marta Luri Fernández de Manzanos, Irati Irigoyen Rodríguez, Ane Gutiérrez Lizarazu, Ana Ortega Eslava, Irene Aquerreta González
 - Necrosis avascular de cadera asociada a everolimus
Rocío Pellejero Jiménez, María Serrano Alonso, Irati Irigoyen Rodríguez, Marta Luri Fernández de Manzanos, Amaya Echeverría Gorriti, Ane Gutiérrez Lizarazu



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. Teresa Bermejo Vicedo
Jefe Servicio de Farmacia
Hospital Ramon y Cajal. Madrid
teresa.bermejo@salud.madrid.org

Subdirectora

Dra. María Queralta Gorgas-Torner,
Corporación Sanitaria Parc Tauli. Sabadell
mgorgas@tauli.cat

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

Dña. Ana Lozano Blázquez

Farmacia Hospitalaria es una revista bimestral (6 números al año), dirigida a los profesionales especialistas en farmacia hospitalaria. Desde 1977 es el órgano de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y publica artículos que tengan relación con algún aspecto de la farmacoterapia o del desarrollo profesional de la especialidad a la que la representa y que le sean remitidos en idioma español o inglés.

Farmacia Hospitalaria está indizada en:

- Bases de datos bibliográficas: CINHAI, EMBASE Excerpta Medica, Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECs), Índice Español de Ciencia Y Tecnología (ICyT), Índice Médico Español (IME), International Pharmaceutical Abstracts (IPA), MEDLINE, REDIB (Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico), Scopus.
- Colecciones de revistas: Dialnet, Latindex, Medes, Scientific Electronic Library Online (SciELO).

Cuadro estadísticas SJR

<http://www.scimagojr.com/journalsearch.php?q=21811&tip=sid&clean=0>

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



Farmacia
HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria



sefh

Sociedad Española
de Farmacia Hospitalaria

Dirección postal

Consejo editor
Revista Farmacia Hospitalaria
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.
C/ Rafael de Riego, 38
28045 Madrid (España)

Soporte editorial

Grupo Aula Médica S.L.
C/ Gandía, 1 - Local 9-A
28007 Madrid (España)

Contacto principal

Secretaría del consejo editor de Farmacia Hospitalaria
farmhosp@sefh.es

Contacto de soporte

Responsable editorial
Correo electrónico: farmhosp@grupoaulamedica.com

Dep. Legal: M-39.835-2012

ISSN-L: 1130-6343



Farmacia HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

JUNTA DE GOBIERNO SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA



Presidente

D. Miguel Ángel Calleja Hernández

Vicepresidenta

Dña. Ana Lozano Blázquez

Tesorero

D. Javier García Pellicer

Secretaria

Dña. Montserrat Pérez Encinas

Delegado Autonómico Andalucía

D. Ramón Morillo Verdugo

Delegado Autonómico Comunidad de Murcia

Dña. Elena Pilar Urbieto Sanz

Delegado Autonómico Aragón

Dña. M^a Dolores Solano Aramendia

Delegado Autonómico Comunidad Valenciana

D. Andrés Navarro Ruiz

Delegado Autonómico Baleares

D. Pere Ventayol Bosch

Delegado Autonómico Extremadura

Dña. María José Izquierdo Pajuelo

Delegado Autonómico Canarias

D. Héctor Alonso Ramos

Delegado Autonómico Galicia

Dña. Guadalupe Piñeiro Corrales

Delegado Autonómico Cantabria

Dña. María Ochagavía Sufategui

Delegado Autonómico La Rioja

Dña. Pilar Blázquez Bea

Delegado Autonómico Castilla y León

Dña. Blanca de la Nogal Fernández

Delegado Autonómico Navarra

Dña. Azucena Aldaz Pastor

Delegado Autonómico Castilla-La Mancha

Dña. Carmen Encinas Barrios

Delegado Autonómico País Vasco

Dña. M^a Dolores Martínez García

Delegado Autonómico Cataluña

Dña. Edurne Fernández de Gamarra Martínez

Delegado Autonómico Principado de Asturias

Dña. Cristina Calzón Blanco

Delegado Autonómico Comunidad de Madrid

Dña. Eva Negro Vega

Vocal de Residentes

D. Manuel Soria Soto



Farmacia HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Directora

Dra. Teresa Bermejo Vicedo
Jefa Servicio de Farmacia
Hospital Ramón y Cajal. Madrid
España
teresa.bermejo@salud.madrid.org

Subdirectora

Dra. María Queralt Gorgas-Torner,
Corporación Sanitaria Parc Tauli. Sabadell
España
mgorgas@tauli.cat

Comité editorial

Ana Álvarez Díaz
Hospital Ramón y Cajal. Madrid
España
aalvarezd@salud.madrid.org

Carlos Codina Jane
Hospital Clinic. Barcelona
España
ccodina@clinic.ub.es

Olga Delgado Sánchez
Hospital Son Espases.
Palma de Mallorca
España
olga.delgado@ssib.es

Eva Delgado Silveira
Hospital Ramón y Cajal. Madrid
España
eva.delgado@salud.madrid.org

Francisco Javier Blanco García
Hospital Universitario. A Coruña
España
fblagar@sergas.es

Gerardo Cajaraville
Fundación Onkologikoa.
San Sebastián
España
gcajaraville@onkologikoa.org

Ángel Carracedo Álvarez
Fundación Pública Gallega
de Medicina Genómica.
Galicia
España
angel.carracedo@usc.es

William W. Churchill
Brigham Health.
Boston. Massachusetts
Estados Unidos
wchurchill@partners.org

Pilar Garrido López
Hospital Ramón y Cajal. Madrid
España
pilargarrido@gmail.com

Carlos Fernández Oropesa
Farmacéutico de Atención Primaria
Área de Gestión Sanitaria
Nordeste de Granada
España
carlosf.oropesa@gmail.com

Olatz Ibarra Barrueta
Hospital de Galdakao. Bizkaia
España
olatzibarra@gmail.com

Eduardo López Briz
Hospital Universitario y Politécnico la Fe.
Valencia
España
lopez_edubri@gva.es

Luis Margusino Framiñan
Hospital Universitario. A Coruña
España
Luis.Margusino.Framinan@sergas.es

Comité científico

Matthew C. Grissinger
Institute for Safe Medication Practice.
Horsham
Estados Unidos
mgrissinger@ismp.org

Juan Carlos Izpisua Belmonte
Salk Institute for Biological Studies.
La Jolla. California
Estados Unidos
belmonte@salk.edu

M. Antonia Mangues Bafalluy
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona
España
mmangues@santpau.es

Santiago Moreno Guillén
Hospital Ramón y Cajal. Madrid
España
smguillen@salud.madrid.org

Mirko Petrovic
Ghent University. Gent
Bélgica
mirko.petrovic@ugent.be

M.º Estela Moreno Martínez
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona
España
mmorenoma@santpau.cat

Juan Pablo Ordovás Baines
Hospital Universitario Dr. Peset.
Valencia
España
ordovas_jua@gva.es

M.º José Otero López
Hospital Universitario Salamanca.
Salamanca
España
mjotero@telefonica.net

Bernardo Santos Ramos
Unidad de Farmacia.
Área de Gestión Sanitaria Sur. Sevilla
España
bernardo.santos.sspa@juntadeandalucia.es

Marcela Rousseau
Asociación Argentina de
Farmacéuticos de Hospital.
Argentina
rousseau.marcela@gmail.com

Jesús Rodríguez Baño
Unidad Intercentros Enfermedades
Infecciosas, Mico y Medicina Preventiva
Hospitales Virgen de la Macarena
y Virgen del Rocío. Sevilla
España
jesusrb@us.es

María Sanjurjo Sáez
Hospital General Universitario
Gregorio Marañón. Madrid
España
maria.sanjurjo@salud.madrid.org

Anthony Sinclair
Birmingham Children's Hospital.
Birmingham
Inglaterra
anthony.Sinclair@bch.nhs.uk

Derek Stewart
Robert Gordon University. Aberdeen
Escocia
d.stewart@rgu.ac.uk

Paul Szumita
Brigham and Women's Hospital.
Boston. Massachusetts
Estados Unidos
pszumita@bwh.harvard.edu

INFORMACIÓN PARA AUTORES Y NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REVISTA FARMACIA HOSPITALARIA

NUEVAS NORMAS DE PUBLICACIÓN MAYO 2017

La revista Farmacia Hospitalaria es el órgano de expresión de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Publica artículos en español y en inglés relacionados con la terapia farmacológica y el desarrollo profesional de la especialidad a la que representa. Los artículos originales, originales breves y las revisiones recibidos en español serán traducidos al inglés y se publicarán en ambas lenguas.

Los artículos deben enviarse a la revista a través del sistema *online* de gestión.

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas en su última versión (disponible en <http://www.icmje.org>), y ajustarse a las normas aquí presentadas. La falta de consideración de estas instrucciones, además de producir un retraso en el proceso editorial, puede causar la no aceptación del trabajo.

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

Los artículos que se remitan deben ser originales e inéditos y no habrán sido publicados con anterioridad ni estar en evaluación en ninguna otra revista. Deben respetarse los principios éticos referentes a la autoría de trabajos y conflicto de intereses.

Todos los manuscritos serán evaluados por el comité editorial de la Revista y se someterán a un proceso estandarizado de revisión anónima «por pares» por revisores expertos designados por los editores. El comité editorial remitirá a los autores el informe anónimo de los revisores. En caso de que el manuscrito se considere reevaluable, los autores deberán contestar de acuerdo con las recomendaciones que se les indiquen. Posteriormente, si procede, se realizará una segunda evaluación del trabajo antes de emitir la decisión final sobre aceptación o no del manuscrito. En caso de que el trabajo sea publicable, se confirmará la aceptación del mismo. En todo caso, el comité editorial se reserva el derecho de rechazar los originales que no juzgue apropiados, así como proponer las modificaciones que considere oportunas. Los juicios y opiniones emitidos en los artículos, así como los posibles errores o falsedades, son responsabilidad exclusiva de los autores.

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

Tipos y extensión de los artículos

Editorial. Puede ser de carácter científico o de opinión. Incluye comentarios sobre artículos originales publicados en el mismo número de la revista, sobre temas actuales de la farmacia hospitalaria o de la terapéutica en general o sobre temas que recientemente hayan sido objeto de controversia o cambios significativos. Se harán por encargo del Comité editorial o previa solicitud de los autores interesados y valoración por el comité editorial (se recomienda consultar previamente con el Director de la revista).

Original. Trabajo de investigación cuantitativa o cualitativa relacionado con cualquier aspecto de la investigación en el campo de la farmacoterapia o el desarrollo profesional de la farmacia hospitalaria. Este tipo de artículo debe incluir un texto antes de la introducción en el que se explique qué aporta el estudio realizado a la literatura científica, con el fin de ofrecer a los lectores una visión general del contenido más relevante, (ver procedimiento de envío, segundo documento, aportación a la literatura científica).

Original breve. Trabajo de las mismas características que el original, que por sus condiciones especiales y concreción, puede ser publicado de manera más abreviada.

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

Artículos especiales. Los trabajos publicados en esta sección pueden ser encargados por el comité editorial o remitidos espontáneamente por los autores. Pueden ser documentos de consenso, documentos elaborados por los grupos de trabajo de la SEFH o conjuntamente con otras sociedades científicas, guías clínicas, etc. Todos los trabajos recibidos para esta sección serán sometidos a revisión por el comité editorial, y si procede serán enviados a revisores externos.

Casos clínicos. Trabajos que describan nuevos acontecimientos adversos a medicamentos, nuevas interacciones, efectos paradójicos, comportamientos farmacocinéticos atípicos, evaluación de la efectividad de tratamientos o cualquier otro hallazgo «relevante» basado en un caso. Su estructura responderá al esquema introducción, descripción del caso y discusión.

Cartas al director. Se recogerán en esta sección:

- Comentarios sobre una publicación previamente aparecida en la revista. Tendrán preferencia y se publicarán de forma más rápida las cartas que hagan referencia a artículos aparecidos en el número anterior. Si la carta hace referencia a un artículo publicado recientemente en la revista, se enviará al autor del mismo para que ejerza su derecho a réplica, si lo considera oportuno.
- Comentarios sobre la línea editorial de la revista, el desarrollo de la especialidad, cuestiones relativas al sistema sanitario, a la investigación y al desarrollo de nuevos fármacos, o a noticias de actualidad científica, siempre que tengan un claro interés para la farmacia hospitalaria.

Características de los diferentes tipos de artículos

Tipo de artículo	Resumen	Texto máximo	Tablas y figuras máximo	Referencias máximo	Número de autores máximo
Editoriales	---	1.500 palabras		15	2
Originales	Estructurado 250 palabras	3.000 palabras	4	30	6
Originales breves	Estructurado 150 palabras	1.500 palabras	2	15	4
Revisión	Estructurado 250 palabras	5.500 palabras	6	100	4
Especiales	250 palabras	5.500 palabras	6	30	6
Casos clínicos	---	1.000 palabras	2	10	6
Cartas al director	---	600 palabras	1	5	4

NORMAS DE PRESENTACIÓN

Aspectos formales del artículo

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

El texto debe presentarse en formato Word con letra de tamaño 12 ppi de cuerpo, con un interlineado de 1,5 en todas sus secciones, márgenes de 2 centímetros y con las páginas numeradas en la parte inferior derecha. Se evitará el uso de abreviaturas en el título y en el resumen del trabajo. La primera vez que aparezca una abreviatura en el texto debe estar precedida por el término completo a que se refiere. Las unidades de medida se expresarán en Unidades del Sistema Internacional. Las cifras decimales se separarán de las unidades mediante una coma y los millares se indicarán mediante un punto. En los artículos en inglés se deberá seguir la puntuación correspondiente (decimales mediante un punto y millares con una coma).

Recomendaciones para la publicación

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

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

A la hora de redactar artículos sobre farmacoeconomía se deberá seguir el Consenso sobre Criterios en Economía de la Salud; texto disponible en: <http://dare.uv.uv.nl/bitstream/handle/1871/23210/186968.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

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

Guías para la publicación de diseños específicos

Farmacia Hospitalaria recomienda seguir las siguientes guías:

- Guía STROBE (STrengthening the Reporting of OBServational studies in Epidemiology) para la publicación de estudios observacionales (transversales, casos y controles, y cohortes), disponible en: <http://www.strobe-statement.org/>
- CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) para los ensayos clínicos, disponible en: <http://www.consort-statement.org/>
- TREND (Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs) para los estudios de intervención no aleatorizados, disponible en: <http://www.cdc.gov/trendstatement/>
- STARD (STAndards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies) para artículos sobre pruebas diagnósticas; disponible en: <http://www.stard-statement.org/>
- PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para revisiones sistemáticas y meta-análisis, disponible en: <http://www.prisma-statement.org/>

Para más información sobre informes relacionados con la investigación sanitaria puede consultarse el sitio Web de EQUATOR Network, centro de recursos para la presentación correcta de informes sobre estudios de investigación sanitaria: <http://www.equator-network.org/library/spanish-resources-recursos-en-espanol/>

PROCEDIMIENTO DE ENVÍO

Los artículos deben remitirse por vía electrónica a través de la dirección web <http://www.aulamedica.es/gdcr/index.php/th/index>, al que también podrá acceder a través de la web de la SEFH Revista Farm Hosp.

Se introducirán en el sistema en varios archivos:

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

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

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

Primer documento

Página del título: Constará de la siguiente información:

- Título del trabajo en español e inglés. Debe describir adecuadamente el contenido del trabajo y ser lo más conciso posible, en una sola frase (en general, no más de 15 palabras). Se deben evitar los acrónimos, códigos y símbolos que no sean de uso común.
- Autores y su filiación. Nombre (sin abreviar) de los autores con uno o dos apellidos por orden de autoría. Posteriormente y en la línea inferior, se indicará el servicio o departamentos a los que pertenecen, la institución, ciudad y país correspondientes. No se indicará el grado académico ni la categoría profesional de los autores. Es importante tener en cuenta los requisitos de autoría grupal.
- Los autores deben definir su «apellido bibliográfico» mediante el uso de un sólo apellido o de los dos apellidos unidos por un guion, para evitar confusiones en las bases de datos bibliográficas.
- Autor responsable del manuscrito y dirección
- Autor para la correspondencia: nombre y dos apellidos, dirección postal, correo electrónico y número de teléfono. Las direcciones postal y electrónica figurarán en la primera página del artículo si fuera publicado.
- Número total de palabras de los resúmenes (español e inglés) y del manuscrito (excluyendo título, resumen, palabras clave, tablas, figuras y bibliografía).
- Carta de presentación: Dirigida al Director de Farmacia Hospitalaria, con la firma y DNI de todos los autores, en la que solicite la valoración del trabajo para su publicación en Farmacia Hospitalaria.
- La carta de presentación debe indicar:
 - El tipo de artículo, sin perjuicio de la decisión final del comité editorial de la revista acerca de su clasificación.
 - Una breve explicación de cuál es su aportación al conocimiento previo, la originalidad y la relevancia del trabajo
 - La declaración explícita de que el trabajo no ha sido publicado previamente, ni se encuentra en proceso de revisión en ninguna otra revista.

- Que se han obtenido las adecuadas autorizaciones para la reproducción de material ya publicado (si es el caso) y que se entregarán a la editorial cuando el trabajo haya sido aceptado para publicación. Las autorizaciones se solicitarán tanto al autor como a la Editorial que ha publicado dicho material.
- Que se han tenido en cuenta las instrucciones para autores y las responsabilidades éticas y, entre ellas, que todos los autores firmantes cumplen los requisitos de autoría y que todos han declarado no poseer conflicto de intereses.
- Indicación y justificación, si procede, de la necesidad de un proceso rápido de publicación por la especial actualidad de la investigación o la rápida obsolescencia de los datos.

Además, si hubiera trabajos que pudieran ser considerados publicación redundante se deberá explicar en este apartado, así como cualquier otra eventualidad que pueda ser de interés para el Director de Farmacia Hospitalaria.

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

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

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

En aquellos trabajos de consenso, multicéntricos, en los que hayan participado un número de autores superior al límite establecido en la revista, se podrá considerar la autoría colectiva. En este caso, se incluirá el nombre de los seis primeros autores, seguido del nombre que represente al Grupo o Proyecto. Los seis primeros autores aparecerán publicados en la cabecera del artículo, el resto se relacionarán como anexo, indicando su contribución de autoría.

Los autores se harán constar tanto en la primera página del título como en el apartado «Cesión de derechos» incluido en el documento proforma que los autores deberán cumplimentar y firmar junto con el envío del trabajo, la declaración de que han leído y aprobado el manuscrito y que se cumplen los requisitos para la autoría. http://www.aulamedica.es/gdcr/form_paginal_del_titulo.doc

- *Financiación:* Reconocimiento de las ayudas económicas y materiales que haya podido tener el estudio, e indicar el organismo, la agencia, la institución o la empresa, y el número de proyecto, convenio o contrato. En caso de no contar con financiación externa se hará constar «Sin financiación».
- *Agradecimientos:* Se expresarán a aquellas personas o entidades que hayan contribuido claramente a hacer posible el trabajo (contribuciones que no justifican la inclusión como autor). Todas las personas mencionadas en la sección de agradecimientos deben conocer y aprobar su inclusión en dicha sección.
- *Conflicto de interés:* Todos los artículos que se envíen a Farmacia Hospitalaria deben contener una declaración de los posibles conflictos de interés de cada una de las personas firmantes. Los conflictos de interés pueden ser laborales, de investigación, económicos o morales. Los autores, al enviar el manuscrito, deben indicar por escrito, de forma breve, si existe alguno de estos conflictos. El Director podrá requerir a los autores que esta declaración de conflictos se amplíe o detalle al máximo cuando lo considere oportuno. De la misma manera, si no hay ningún conflicto de intereses deberán hacerlo constar explícitamente «Sin conflicto de interés». La inclusión de esta información es requisito indispensable en todos los tipos de artículos anteriormente descritos para ser considerados por parte del comité editorial y se cumplimentará en el apartado «Financiación y conflicto de intereses» incluido en el documento proforma que los autores deberán cumplimentar y firmar junto con el envío de sus trabajos. <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>
- Deberá indicarse si el trabajo ha sido previamente presentado a algún congreso o reunión científica. Opcionalmente si ha obtenido algún premio o mención.

Segundo documento (cuerpo del artículo)

Con el fin de facilitar la valoración anónima de todos los trabajos se recomienda no incluir, ni en esta página ni en el texto, datos que identifiquen a los autores o la procedencia del trabajo.

- **Resumen:** En consonancia a las normas de Farmacia Hospitalaria, todos los trabajos deben contener un resumen en español y en inglés, con la única excepción de las editoriales, casos clínicos y las cartas al director, que en el caso de que lo incluyan, este también deberá ser en español e inglés (ver apartado sobre tipos y extensión de los artículos). Cuando se requiera un resumen estructurado, sus apartados serán: objetivo, método, resultados y conclusiones. El resumen se debe caracterizar por: 1) poder actuar como sustituto del texto si no se dispusiera de él; 2) describir los mismos objetivos y resultados esenciales del artículo; 3) no incluir materiales o datos no mencionados en el texto; 4) no utilizar abreviaturas.
- **Palabras clave:** Debajo del resumen se incluirán de cinco a ocho palabras clave, en español y en inglés, que identificarán el contenido del trabajo para su inclusión en índices y bases de datos. La única excepción serán las editoriales y cartas al director que pueden o no llevarlo, pero si lo tienen deberá ser en español e inglés.
- Las palabras clave deberán coincidir con los términos del *Medical Subject Headings* (MeSH) propuestos por la U.S. National Library of Medicine, disponibles en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.
- **Abstract y keywords:** Encabezando nueva página se incluirá la traducción al inglés del resumen y las palabras clave, con idéntica estructuración y orden.
- **Aportación a la literatura científica:** En los artículos originales se incluirá un breve texto en el que se explique lo que aporta el estudio, con el fin de ofrecer a los lectores una visión general del contenido más relevante. En este texto no debe copiarse literalmente el contenido del resumen. No contendrá abreviaturas.
Es recomendable incluir la siguiente información:
Describir en un párrafo de 100 caracteres como máximo qué aporta el estudio realizado al conocimiento ya existente.
Añadir un segundo párrafo (también de 100 caracteres como máximo) en el que se planteen las implicaciones de los resultados obtenidos, para la práctica, la investigación, las políticas sanitarias o la farmacia hospitalaria en general.
- **Introducción:** Será lo más breve y concreta posible y ha de redactarse con la intención de ubicar al lector en el estado actual del tema estudiado, tratando de justificar la necesidad del trabajo que se presenta. Conviene centrar el problema con datos actuales. Deberá citarse solamente la bibliografía indispensable, según criterios de actualidad y relevancia en relación con los fines del estudio. No se incluirán datos o conclusiones del trabajo que se publica. El último párrafo de la introducción describirá el objetivo (o los objetivos) del trabajo o su justificación.
- **Métodos:** Se indicará el ámbito donde se ha realizado la investigación, el período o duración, las características de la serie estudiada, el criterio de selección empleado y las técnicas utilizadas, describiendo con precisión cómo se llevó a cabo el estudio, tipo de diseño utilizado, criterios de inclusión y exclusión, pautas de tratamiento, intervenciones realizadas, análisis estadístico, etc., y proporcionando los detalles suficientes para que la experiencia pueda repetirse sobre la base de la información aportada. Deberán identificarse los medicamentos o sustancias químicas que se han utilizado, la(s) dosis y vía(s) de administración.
 - Se recomienda incluir una figura o diagrama con las distintas fases del estudio, que expliquen criterios de inclusión y exclusión, cómo se realiza la selección de los participantes, las intervenciones y medidas (si se han realizado) y los pacientes que finalizaron el estudio.
En el caso de las revisiones es muy recomendable describir la búsqueda bibliográfica realizada, los criterios de inclusión y exclusión de los trabajos, el método de evaluación de la calidad de las evidencias encontradas y las técnicas de valoración del resultado que se considera.
Debe mencionarse la autorización del estudio por el Comité Ético de Investigación Clínica si procede. Además, se deben especificar de forma breve las normas éticas seguidas por los investigadores, al margen de la información que se facilite en el apartado "Responsabilidades éticas" incluido en el documento proforma que los autores deberán cumplimentar y firmar junto con el envío de sus trabajos. http://www.aulamedica.es/gdcr/form_poginal_del_titulo.doc
- **Resultados:** Describen los hallazgos obtenidos con los materiales y métodos referidos, detallándose tanto los hallazgos positivos como los negativos. Se presentarán de forma descriptiva, concisa y clara, sin realizar interpretaciones de los mismos. Los datos pueden mencionarse en el texto o en forma de tablas o figuras. No deben repetirse en el texto los datos de las tablas o figuras. Deberán incluirse los indicadores apropiados de medición de error o incertidumbre (intervalos de confianza y/o los valores de p). Se aconseja incluir los diagramas de flujo para los resultados de las normativas CONSORT, PRISMA o STARD según el tipo de estudio. Se resaltarán o resumirán sólo las observaciones importantes, en línea con el objetivo del estudio.
- **Discusión:** Debe interpretar los resultados, resaltando los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones que de ellos se derivan. Deben desarrollarse los siguientes aspectos:
 - Los hallazgos más relevantes.
 - La comparación con publicaciones similares y diferencias con las mismas.
 - El significado y la aplicación práctica de los resultados.
 - La opinión sobre el tema de los propios autores.
 - Las limitaciones o problemas metodológicos que pudieran existir y las razones por las cuales pueden ser válidos los resultados.
 - Las indicaciones y directrices para futuras investigaciones.
 - Si se finaliza este apartado con alguna/s conclusiones, estas deben derivarse exclusivamente del estudio.
En los originales breves y casos clínicos la discusión debe ser corta y limitada a aspectos destacables del trabajo y no una revisión de la literatura.
Debe evitarse que la discusión se convierta en una revisión del tema y que se repitan los conceptos que hayan aparecido en la introducción. Tampoco deben repetirse los resultados del trabajo. Se evitarán las afirmaciones gratuitas y las afirmaciones no apoyadas en los datos.
- **Tablas:** Se presentarán en hojas aparte que incluirán:
 - Numeración de la tabla con números arábigos, que se citará en el texto en orden correlativo.
 - Título de la tabla en la parte superior y abreviaturas o siglas en la parte inferior.
 - Una sola tabla por hoja.
 - Cada columna debe llevar un encabezamiento. El contenido deberá ser autoexplicativo y los datos que se incluyan no deben repetirse ni en el texto ni en otras tablas o figuras. La revista admitirá tablas que ocupen hasta un máximo de una página de Farmacia Hospitalaria. En el caso de tablas muy extensas, se dividirán en varias partes, indicando en cada una de ellas que se trata de una continuación.
 - Cuando se haya efectuado un estudio estadístico, se indicará a pie de tabla la técnica empleada y el nivel de significación, si no se hubiera incluido en el texto de la tabla.
- **Figuras:** Incluirán todo tipo de material no tabular (morfología, algoritmos, histogramas, gráficas, etc.) y se citarán en el texto en orden correlativo. Se remitirán con resolución suficiente y alta calidad, con una flecha indicando la parte superior si no contienen texto. Es preferible presentarlas en dos dimensiones, con el fondo en blanco y con diferentes tonalidades de grises o tramas para distinguir entre los grupos ya que se publicaran siempre en blanco y negro. En el caso de fotografías de pacientes, estarán realizadas de forma que éstos no sean identificables.
Las leyendas o pies de figuras se escribirán en hoja aparte dentro del archivo del artículo, tras las tablas, indicando el número que les corresponde en caracteres arábigos independiente de las tablas.
- **Bibliografía:** La bibliografía se presentará según el orden de aparición en el texto, tablas o figuras, con la correspondiente numeración correlativa en caracteres arábigos. En los casos en que la cita se coloque junto a un signo de puntuación, la cita precederá al signo. En el texto, los números irán en formato superíndice. La bibliografía se remitirá como texto estándar, nunca como notas al pie o notas finales. No se aceptarán los códigos específicos de los programas de gestión bibliográfica. Aunque en las bases de datos no aparezcan tildes, las citas de revistas en castellano sí las llevarán.
Se citarán sólo aquellos trabajos que tengan relación con alguna sección del manuscrito. Se procurará el empleo de referencias recientes, además de aquellas consideradas relevantes en el tema abordado. Las comunicaciones personales y los datos no publicados no se citarán, sino que se hará referencia a ellos en el texto. Los originales aceptados, pero aún no publicados, pueden incluirse en las citas bibliográficas, especificando el nombre de la revista, seguido por «aceptado para su publicación y la fecha de aceptación». En caso de artículos publicados previamente en formato electrónico debe indicarse la fecha de esa publicación.
El formato y estilo de citación debe seguir rigurosamente los «requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas», disponible en: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Incluir el DOI siempre que se disponga de él.
Las abreviaturas de las revistas se ajustarán a las de la US National Library of Medicine, página Web de consulta <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals> cuando se trate de una revista no incluida en esta base de datos se pondrá el nombre completo de la revista, sin abreviar.

A continuación, pueden consultar algunos ejemplos según el tipo de documento que vaya a ser citado.

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

1. Artículo original o revisión:

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

- Rentero L, Iniesta C, Urbieto E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. *Farm Hosp*. 2014;38(5):398-404. DOI: 10.7399/FH.2014.38.5.1136
- Sirvent M, Calvo MV, Pérez-Pons JC, Rodríguez-Penín I, Martí-Bonmatí E, Vázquez A, et al; Grupo de Nutrición Clínica de la SEFH. Buenas prácticas para el uso seguro de las bolsas tricamerales de nutrición parenteral. *Farm Hosp*. 2014;38(5):389-97. DOI: 10.7399/FH.2014.38.5.8085

2. Artículo original o revisión en suplemento:

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

3. Artículos pendientes de publicación:

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

4. Libros y monografías:

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

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

5. Capítulo de libro:

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

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

6. Informe científico o técnico:

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

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

7. Tesis doctoral:

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

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

8. Documentos legales:

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

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

9. Material electrónico

Artículo original o revisión de revista digital:

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

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

- Rentero L, Iniesta C, Urbieto E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. *Farm Hosp* [revista en Internet]. 2014 [citado 5/11/2014];38(5):398-404. Disponible en: http://www.sefh.es/fh/141_pdf002vol38n5.pdf
- Rentero L, Iniesta C, Urbieto E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. *Farm Hosp* [revista en Internet]. 2014 [citado 5/11/2014];38(5):[aprox 10 pantallas]. Disponible en: http://www.sefh.es/fh/141_pdf002vol38n5.pdf

Monografía en Internet:

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

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

Página Web:

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

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

Base de datos en Internet:

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

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

OBLIGACIONES DEL AUTOR

Responsabilidades éticas

Todos los autores firmantes de los artículos aceptan la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas [disponible en <http://www.icmje.org/> y en Farmacia Hospitalaria] y cumplimentarán y enviarán el documento de responsabilidades, acuerdo de publicación y cesión de derechos [disponible en: Garantías y cesión de derechos de propiedad intelectual] http://www.aulamedica.es/gdcr/form_paginal_del_titulo.doc

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

El autor es responsable de garantizar el derecho a la privacidad de los pacientes, protegiendo su identidad, tanto en la redacción de su artículo, como en las imágenes. Se deberá informar de que los datos o imágenes de pacientes se han obtenido tras la firma de un consentimiento informado cuando éste sea necesario, y que el estudio ha sido aprobado por el CEIC. Todas estas condiciones deben figurar clara y detalladamente en el apartado de Métodos.

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

Obtención de permisos

Los autores son responsables de obtener los oportunos permisos para reproducir parcialmente material (texto, tablas o figuras) de otras publicaciones. Estos permisos deben solicitarse tanto al autor como a la Editorial que ha publicado dicho material. También puede que sea necesario pedir permiso de publicación por parte de la institución que ha financiado la investigación.

Protección de datos

Los datos de carácter personal que se solicitan van a ser tratados en un fichero automatizado del que es titular la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) con la finalidad de gestionar la publicación del artículo redactado por Vd. en la revista *Farm Hosp*. Salvo que indique lo contrario, al enviar el artículo Vd. autoriza expresamente que sus datos relativos a nombre, apellidos, dirección profesional y correo electrónico sean publicados en la revista *Farm Hosp* en los resúmenes anuales publicados por la SEFH en su página web <http://www.sefh.es> con la finalidad de que se conozca la autoría del artículo y de que los lectores se puedan comunicar con Vd.



Farmacia HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Sumario

Volumen 41. Número 5.
Septiembre-Octubre 2017

Editorial

- 573 Una nueva estrategia de prevención del VIH: estamos PrEPArados
Ramón Morillo Verdugo, Javier Sánchez-Rubio Ferrández

Originales

- 575 Estudio coste-eficiencia de sistemas cerrados para la preparación de agentes antineoplásicos
Gloria Calzado-Gómez, Gloria Julia Nazco-Casariago, María Micaela Viña-Romero, Fernando Gutiérrez-Nicolás
- 583 Adecuación del tratamiento con canaglifozina tras alerta de farmacovigilancia en un área de gestión sanitaria
Mercedes Manzano-García, Carmen Saborido-Cansino, María Isabel Guzmán-Ramos, María Rosa Cantudo-Cuenca, Ana Sánchez-Pedrosa
- 589 Uso de medicina complementaria en pacientes oncológicos sometidos a tratamiento quimioterápico intravenoso
Regina Juanbeltz, María Dolores Pérez-Fernández, Bianka Tirapu, Ruth Vera, Susana de la Cruz, María Teresa Sarobe
- 601 Análisis de coste-utilidad de la combinación a dosis fijas de dolutegravir/abacavir/lamivudina como tratamiento inicial de pacientes con VIH + en España
Santiago Moreno Guillén, Juan Emilio Losa García, Juan Berenguer Berenguer, José Manuel Martínez Sesmero, Santiago Cenoz Gomis, Ruth Graefehain, David López Sánchez-Cambrero, Francisco Javier Parrondo García

Originales breves

- 611 Evaluación de la toxicidad tras la administración de quimioterapia triple intratecal estandarizada en pacientes onco-hematológicos adultos
Raquel Olmos-Jiménez, María Sacramento Díaz-Carrasco, Valentín Cabañas-Perianes, Manuel Valderrey Pulido, Alberto Espuny-Miró
- 618 Polifarmacia e interacciones farmacológicas potenciales en una población envejecida con infección por el VIH
Carla Bastida, Ana Grau, Mónica Márquez, Montse Tuset, Elisa De Lazzari, Esteban Martínez, Josep María Gatell

Revisiones

- 625 Revisión de la estabilidad química del ondansetrón con otros medicamentos en mezclas de administración parenteral
Gabriel Estan-Cerezo, Inmaculada Jiménez-Pulido, Francisco José Rodríguez-Lucena, Carmen Matoses Chirivella, Leticia Soriano-Irigaray, Andrés Navarro-Ruiz
- 630 Profilaxis preexposición (PrEP) frente al VIH: eficacia, seguridad e incertidumbres
Matilde Sánchez Conde, María Jesús Vivancos, Santiago Moreno Guillén



Sumario (cont.)

Volumen 41. Número 5.
Septiembre-Octubre 2017

Casos clínicos

- 638 Tiosulfato sódico a bajas dosis en el tratamiento de la arteriopatía urémica calcificante
Jose Carlos de Miguel Bouzas, Eva Castro Tubío, Lucía Villamayor Blanco
- 640 Paciente joven diagnosticada de intoxicación grave por hojas de tejo
Cristóbal Gallego Muñoz, Nieves Guerrero Navarro, Elisa del Pilar Torres Barrera, Luis Olmos Gutiérrez
- 642 Dalbavancina en el tratamiento de la infección de piel y tejidos blandos
Ana Candela Fajardo, Elena Urbieta Sanz, Cristóbal Gallego Muñoz
- 644 Trombopenia severa inducida por imipenem: una asociación poco frecuente
María del Mar Herráez-Albendea, Marta Arteta-Jiménez

Cartas al director

- 646 Nueva formulación de neomicina y estreptomina para la descontaminación digestiva de *klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas
Julia López-Santamaría Donoso, Isabel Viguera Guerra
- 647 Desarrollo de la herramienta web *Anticholinergic Burden Calculator*
Ángela Villalba-Moreno, Eva Rocío Alfaro-Lara, Susana Sánchez-Fidalgo, María Dolores Nieto-Martín, Bernardo Santos-Ramos
- 649 Trazabilidad de medicamentos oncohematológicos a través de códigos de captura de datos
Belén Escudero-Vilaplana, Marta Manso-Manrique, Elena García-Sanz, Amelia Sánchez-Guerrero

Otros

- 651 61.º Congreso de la SEFH; los mejores Casos Clínicos (Segunda parte)
- Uso de bevacizumab para el tratamiento de la epistaxis en telangiectasia hemorrágica hereditaria: a propósito de un caso
Virginia Merino Martín, Alejandro Bernalte Sesé, Javier Milara Payá
 - Hemorragia profusa en paciente quirúrgica por posible interacción de escitalopram con té verde
Amaya Echeverría Gorriti, Marta Luri Fernández de Manzanos, Irati Irigoyen Rodríguez, Ane Gutiérrez Lizarazu, Ana Ortega Eslava, Irene Aquerreta González
 - Necrosis avascular de cadera asociada a everolimus
Rocío Pellejero Jiménez, María Serrano Alonso, Irati Irigoyen Rodríguez, Marta Luri Fernández de Manzanos, Amaya Echeverría Gorriti, Ane Gutiérrez Lizarazu



Farmacia HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Contents

Volume 41. Number 5.
September-October 2017

Editorial

- 573 A new HIV prevention strategy: we are ready
Ramón Morillo Verdugo, Javier Sánchez-Rubio Ferrández

Originals

- 575 Cost-effectiveness study of closed system transfer devices for the preparation of antineoplastic agents
Gloria Calzado-Gómez, Gloria Julia Nazco-Casariago, María Micaela Viña-Romero, Fernando Gutiérrez-Nicolás
- 583 Adequacy of treatment with canaglifozin alter alerts pharmacovigilance in the health management area
Mercedes Manzano-García, Carmen Saborido-Cansino, María Isabel Guzmán-Ramos, María Rosa Cantudo-Cuenca, Ana Sánchez-Pedrosa
- 589 Complementary medicine use in cancer patients receiving intravenous antineoplastic treatment
Regina Juanbeltz, María Dolores Pérez-Fernández, Bianka Tirapu, Ruth Vera, Susana de la Cruz, María Teresa Sarobe
- 601 Cost-utility analysis of the fixed-dose combination of dolutegravir/abacavir/lamivudine as initial treatment of HIV+ patients in Spain
Santiago Moreno Guillén, Juan Emilio Losa García, Juan Berenguer Berenguer, José Manuel Martínez Sesmero, Santiago Cenoz Gomis, Ruth Graefehain, David López Sánchez-Cambrero, Francisco Javier Parrondo García

Briefs original

- 611 Evaluation of standardized triple intrathecal therapy toxicity in oncohematological adult patients
Raquel Olmos-Jiménez, María Sacramento Díaz-Carrasco, Valentín Cabañas-Perianes, Manuel Valderrey Pulido, Alberto Espuny-Miró
- 618 Polypharmacy and potential drug-drug interactions in an HIV-infected elderly population
Carla Bastida, Ana Grau, Mónica Márquez, Montse Tuset, Elisa De Lazzari, Esteban Martínez, Josep María Gatell

Reviews

- 625 Chemical stability of ondansetron hydrochloride with other drugs in admixtures via parenteral; a review
Gabriel Estan-Cerezo, Inmaculada Jiménez-Pulido, Francisco José Rodríguez-Lucena, Carmen Matoses Chirivella, Leticia Soriano-Irigaray, Andrés Navarro-Ruiz
- 630 Pre-exposure prophylaxis (PrEP) against HIV: efficacy, safety and uncertainties
Matilde Sánchez Conde, María Jesús Vivancos, Santiago Moreno Guillén



Contents (cont.)

Volume 41. Number 5.
September-October 2017

Clinical cases

- 638 Sodium thiosulfate in the treatment of calcific uremic arteriolopathy (calciophylaxis)
Jose Carlos de Miguel Bouzas, Eva Castro Tubío, Lucía Villamayor Blanco
- 640 Young patient diagnosed with severe poisoning caused by yew leaves
Cristóbal Gallego Muñoz, Nieves Guerrero Navarro, Elisa del Pilar Torres Barrera, Luis Olmos Gutiérrez
- 642 Dalbavancin in the treatment of skin and soft tissues infection
Ana Candela Fajardo, Elena Urbieto Sanz, Cristóbal Gallego Muñoz
- 644 Severe thrombopenia induced by imipenem: a low frequent association
María del Mar Herráez-Albendea, Marta Arteta-Jiménez

Letters to the editor

- 646 Formulation of neomycin and streptomycin for the digestive decontamination of carbapenemases producing *klebsiella pneumoniae*
Julia López-Santamaría Donoso, Isabel Viguera Guerra
- 647 Development of the Anticholinergic Burden Calculator Web Tool
Ángela Villalba-Moreno, Eva Rocío Alfaro-Lara, Susana Sánchez-Fidalgo, María Dolores Nieto-Martín, Bernardo Santos-Ramos
- 649 Traceability of oncohematological drugs through data capture codes
Belén Escudero-Vilaplana, Marta Manso-Manrique, Elena García-Sanz, Amelia Sánchez-Guerrero

Others

- 651 61 SEFH Congress; Outstanding Clinical Cases (second part)
- Bevacizumab for the treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: about a case
Virginia Merino Martín, Alejandro Bernalte Sesé, Javier Milara Payá
 - Excessive bleeding in surgical patients from a possible interaction of escitalopram with green tea
Amaya Echeverría Gorriti, Marta Luri Fernández de Manzanos, Irati Irigoyen Rodríguez, Ane Gutiérrez Lizarazu, Ana Ortega Eslava, Irene Aquerreta González
 - Avascular hip necrosis related to the use of everolimus
Rocío Pellejero Jiménez, María Serrano Alonso, Irati Irigoyen Rodríguez, Marta Luri Fernández de Manzanos, Amaya Echeverría Gorriti, Ane Gutiérrez Lizarazu

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

- Morillo Verdugo R, Sánchez-Rubio Ferrández J.
- Una nueva estrategia de prevención del VIH: estamos PrEPParados.
- Farm Hosp. 2017;41(5):573-574.



EDITORIAL

Una nueva estrategia de prevención del VIH: estamos PrEPParados

A new HIV prevention strategy: we are ready

Ramón Morillo Verdugo¹, Javier Sánchez-Rubio Ferrández²

¹Unidad de Gestión Clínica de Farmacia, Hospital Universitario de Valme, Sevilla. ²Servicio de Farmacia, Hospital de Getafe, Madrid. España.

Autor para correspondencia

Correo electrónico:

ralejandro.morillo.sspa@juntadeandalucia.es
(Ramón Morillo Verdugo)

Recibido el 15 de agosto de 2017;
aceptado el 22 de agosto de 2017.

DOI: 10.7399/fh.10876

La transmisión del VIH continúa siendo en nuestro país un problema de salud de primer orden. En el año 2015 se notificaron en España 3.428 nuevos diagnósticos de VIH. El 79% de los casos fueron por transmisión sexual, siendo la más frecuente entre hombres que tuvieron sexo con hombres (HSH)¹.

La situación es especialmente preocupante si se tienen en cuenta las estimaciones de que existen entre 130-160.000 personas que viven con el VIH en nuestro país, lo que representa una prevalencia global en la franja de población adulta (15-49 años) del 0,4%. Además, de todas las personas que viven con el VIH, aproximadamente el 25-30% no saben que están infectadas por el virus, siendo la prevalencia de infección oculta aproximadamente del 0,1%¹.

Por otro lado, la tendencia creciente en la incidencia de infecciones de transmisión sexual (ITS) se mantiene. Este hecho supone, en sí mismo, un indicador del aumento de prácticas sexuales de riesgo, siendo de mayor relevancia en la población más joven.

El incremento de nuevas infecciones en el grupo de HSH en un contexto de relativa estabilidad global es una prueba de la ausencia de eficacia de las medidas y campañas de prevención establecidas hasta el momento en estos grupos de riesgo. Por todo ello, el desarrollo de los sistemas de prevención cobra aún mayor relevancia, si cabe, en el contexto actual de la lucha contra el VIH, en el que, afortunadamente, el tratamiento antirretroviral ha alcanzado altas cotas de efectividad y tolerancia.

La denominada "profilaxis preexposición" (PrEP) es un método preventivo de desarrollo reciente en el ámbito del VIH que consiste en la administración de fármacos antirretrovirales a individuos no infectados que tienen una elevada exposición o vulnerabilidad a este patógeno. Durante la última década se han ensayado varias modalidades de esta estrategia en diferentes poblaciones de riesgo. En el presente número de la revista una revisión exhaustiva realizada por Moreno S *et al.*³ demuestra cómo la PrEP es una estrategia eficaz y segura en la prevención de la infección por el VIH en personas en riesgo de adquirir dicha infección, ya que son numerosos los estudios que han demostrado la eficacia de la administración oral de tenofovir, solo o generalmente combinado con emtricitabina, de

manera continua o intermitente. Así, la PrEP se torna en una estrategia de alta eficacia, pero solo cuando los pacientes alcanzan tasas de adhesión elevadas, especialmente en HSH. No obstante, algunos aspectos que aún generan dudas sobre la generalización de la aplicación de esta estrategia, y que también son abordados en la citada revisión, incluyen su posible impacto sobre los perfiles de comportamiento sexual de riesgo, la transmisión de otras ITS, los efectos adversos y el posible desarrollo de resistencias al aplicar terapias subóptimas en aquellos pacientes que teniendo una infección inadvertida iniciaran un régimen PrEP². Adicionalmente, quedan por resolver diferentes cuestiones como mejorar su eficacia entre las mujeres, la seguridad a largo plazo o cómo evitar su utilización durante la primoinfección para evitar el acúmulo de mutaciones de resistencias, así como su utilización en personas con infección crónica por el virus de la hepatitis B por el riesgo de rebrote de la citólisis al inicio del tratamiento.

En cuanto a las recomendaciones actuales a nivel mundial, el *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) americano y la *European AIDS clinical Society* (EACS) recomiendan la PrEP como una opción de prevención en HSH adultos, hombres y mujeres heterosexuales en riesgo de adquisición de la infección (no usan el preservativo de forma consistente, han tenido una ITS reciente, uso de profilaxis postexposición)⁴. Por su parte, la Organización Mundial de la Salud (OMS) también incluye el uso de la PrEP en sus recomendaciones de prevención para HSH y parejas serodiscordantes⁵.

La PrEP es una estrategia que ya se puede emplear en Estados Unidos, Canadá, Australia, Perú, Francia y Noruega. Además, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) también recomendó su autorización como estrategia de prevención de la transmisión del VIH e instó a que cada país europeo la pusiera a disposición de la población^{6,7}.

En nuestro país, el Grupo de Estudio del SIDA (GESIDA) ha recomendado implantar esta estrategia preventiva en España, proponiendo un modelo basado en los dispositivos asistenciales⁸.

Por otro lado, recientemente el Comité de Bioética de España, en respuesta a la consulta del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, apoya la decisión de financiar esta medida, basándose fundamentalmente en gran medida en la protección de la salud de la colectividad⁹.



En cuanto al uso y aceptabilidad de la PrEP en España, aunque los datos disponibles son escasos, en un estudio reciente del Grupo de Atención Farmacéutica al Paciente VIH positivo de la SEFH se demostró que la mayor parte de médicos y farmacéuticos se mostraban favorables al uso de esta estrategia preventiva¹⁰.

Por otro lado, una encuesta reciente entre los potenciales usuarios a nivel europeo señala que en torno a un 10% de los usuarios declararon usar la PrEP, alcanzando en España en torno al 3%, dato especialmente llamativo si se tiene en cuenta que se trata de un uso no financiado. Por tanto, no puede soslayarse el hecho de que hay personas que, en el momento actual, ya toman estos medicamentos, a veces obtenidos de forma poco deseable, con escasa información objetiva y adecuada y nulo seguimiento.

Por todo lo expuesto anteriormente, no puede demorarse en exceso la necesaria regulación e implantación del uso de la PrEP en nuestro país. Esta, inexcusablemente, debería incluir, además de la controvertida financiación, desde un punto de vista sanitario y asistencial, cuál sería la población diana en nuestro país y las pautas de administración, además del tipo de seguimiento a llevar a cabo, algo que va mucho más allá de lo debatido por diferentes autores sobre el lugar físico de la dispensación de la medicación (hospitales, atención primaria, centros de ITS,...). Tan importante o más que la provisión de medicamentos es el correcto seguimiento de la estrategia sanitaria que incluye este nuevo concepto en el ámbito del VIH y ahí, por trayectoria, por experiencia y por beneficios demostrados, la farmacia hospitalaria está mucho más que preparada.

Bibliografía

1. Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y SIDA en España 2015: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de SIDA. Plan Nacional sobre el SIDA-S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología/Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; Nov 2016.
2. Sánchez-Rubio Ferrández J, Martínez Sesmero JM. Profilaxis preexposición al VIH: ¿un nuevo paradigma de prevención?. *Farm Hosp.* 2016;40(3):219-24.
3. Sánchez Conde M, Vivancos M, Moreno Guillén S. Pre-exposure prophylaxis (PrEP) against HIV: efficacy, safety and uncertainties. *Farm Hosp.* 2017;41(5):630-7.
4. US Public Health Service. Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in the United States – 2014 Clinical Practice Guideline. [Consultado 21/08/2017]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/prepguidelines2014.pdf>
5. WHO: Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations [Internet]. [Consultado 21/08/2017]. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations/en/>
6. European AIDS Clinical Society. Guidelines version 8.2 January 2017. [Consultado 21/08/2017]. Disponible en: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.2-english.pdf
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Evidence brief: Pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in Europe. Stockholm: ECDC; 2016. [Consultado 21/08/2017]. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/pre-exposure-prophylaxis-hiv-prevention-europe.pdf>
8. Grupo de Estudio del SIDA de la SEIMC (GeSIDA). Recomendaciones sobre Profilaxis Pre-Exposición en adultos para la Prevención de la Infección por VIH en España. 2016. [Consultado 21/08/2017]. Disponible en: http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2016/gesida-guiasclinicas-2016-profilaxis_pre-exposicionVIH.pdf
9. Comité de Bioética de España. Informe del Comité de Bioética de España sobre la financiación pública del medicamento profilaxis preexposición (PrEP) en la prevención del VIH. [Consultado 21/08/2017]. http://assets.comitedebioetica.es/files/documentacion/es/Informe_PrEP.pdf
10. Sánchez-Rubio Ferrández J, Martínez Sesmero JM, Navarro Aznárez H, Fernández Espínola S, Escobar Rodríguez I, Ventura Cerdá JM. Percepción de los profesionales sanitarios sobre la profilaxis preexposición al VIH en España (Estudio PERPPRES). *Farm Hosp.* 2016;40(4):287-301.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- Calzado-Gómez G, Nazco-Casariago GJ, Viña-Romero MM, Gutiérrez-Nicolás F.
- Cost-effectiveness study of closed system transfer devices for the preparation of antineoplastic agents. *Farm Hosp.* 2017;41(5):575-582.
- Calzado-Gómez G, Nazco-Casariago GJ, Viña-Romero MM, Gutiérrez-Nicolás F.
- Estudio coste-eficiencia de sistemas cerrados para la preparación de agentes antineoplásicos. *Farm Hosp.* 2017;41(5):575-582.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Cost-effectiveness study of closed system transfer devices for the preparation of antineoplastic agents

Estudio coste-eficiencia de sistemas cerrados para la preparación de agentes antineoplásicos

Gloria Calzado-Gómez¹, Gloria Julia Nazco-Casariago¹,
María Micaela Viña-Romero², Fernando Gutiérrez-Nicolás¹

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, La Laguna. España. ²Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife. España.

Autor para correspondencia

Correo electrónico:
gloriacalgom@gmail.com
(Gloria Calzado-Gómez)

Recibido el 11 de noviembre de 2016;
aceptado el 21 de marzo de 2017.
DOI: 10.7399/fh.10876

Abstract

Most cytostatic drugs cannot be administered directly to patients in their marketed presentation, but require previous reconstitution conducted in the Pharmacy Unit areas for cytostatic preparation.

There are systems that allow drug reconstitution and transfer once it has been diluted, in order to protect staff from any potential contamination during handling. These are commonly known as Closed Systems, and generally have a piece for vial attachment and a syringe adapter with a built-in filter, that replace the traditional needles. Closed systems feature different characteristics and costs which is necessary to analyze in order to determine the most efficient one.

Resumen

La mayoría de fármacos citostáticos no pueden ser administrados directamente desde la presentación comercial al paciente, sino que requieren de una reconstitución previa realizada en las áreas de elaboración de citostáticos en los Servicios de Farmacia.

Existen sistemas que permiten reconstituir y extravasar el fármaco una vez diluido, para evitar la posible contaminación derivada de su manejo al personal. Estos sistemas se conocen comúnmente como sistemas cerrados, y de manera genérica constan de una pieza de fijación al vial y un adaptador para la jeringa con filtro integrado, que sustituyen a las tradicionales agujas. Los sistemas cerrados presentan diversas características y costes que son necesarios analizar para conocer cuál es el sistema más eficiente.

Introduction

Occupational safety has become one of the main concerns in hospitals, and exposure to cytotoxic agents is one of the most relevant issues, as well as accidental needle-sticks. Since the 70s, it has been well known that nurses who prepare chemotherapy presented high levels of mutagenic agents in their bodies¹. Therefore, there have been many guidelines and agreement documents^{2,10} prepared in order to try to minimize the exposure of workers to this type of agents³. One of the first advances in this field was the use of biological safety cabinets in combination with individual protection equipment, and the use of closed systems for preparation and transfer of antineoplastic agents⁴, according to Royal Decree (RD 665/97) which was subsequently modified (RD 1124/2000 and RD 349/2003)^{5,6}. This Royal Decree regu-

lates closed systems and therefore encourages their use, and sophisticated systems have been launched that will replace the use of traditional needles. These complex devices present heterogeneous costs that require their cost-efficiency assessment⁷. The Pharmacy Area is legally responsible for this assessment (RD 1591/2009)⁸, which will allow to select the most efficient devices. In order to conduct this assessment, it will be essential to consider that the increased safety offered for cytostatic handling by these Closed Systems (CS) is obtained at the expense of dead space, higher than that of traditional loading needles, which does not allow the total extraction of the liquid contents from the vials⁹. Therefore, in this study we have analyzed the potential economic impact of incorporating each one of these systems in a third-level hospital; additionally, a cost-efficiency study has been conducted for said devices, based on the most efficient use of the vials.

KEYWORDS

Closed system; Chemotherapy; Safety; Antineoplastic agents; Efficiency.

PALABRAS CLAVE

Sistema cerrado; Quimioterapia; Seguridad; Antineoplásicos; Eficiencia.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Methods

A study was conducted with the objective of measuring the cost-efficiency of some of the CS available in the market. The following CS were assessed:

BD-Phaseal®; Hospira ICU CLAVE® CH 70 and CH74; Baxter-ChemoAL-DE®; Care Fusion Smart Site® and VM04®; Fresenius Extra Spike®; Braun Chemo V Mini Spike®.

These systems include, among other features, an owl that allows to pierce the rubber septum of each vial, remaining affixed through anchorage. They also allow to access the vial contents through a luer connector to the syringe, not requiring the use of needles. All these systems feature 0.2 µm venting filters in all their models, except for BD Phaseal, which features an airtight expansion chamber.

The calculation of the estimated economic impact for one year included:

- The cost associated with the loss of the drug that remains in the system. To this aim, the outcomes from the study were extrapolated with each vial size and CS model included, shown in table 1, to the vials used during one year in our hospital, in the Day Hospital areas for Oncology and Haematology.
- The cost of the syringes for cytostatic preparations (attached to the CS for handling during preparation).
- The costs of the CS available at the time of conducting the study (Table 3).

The cost of drug loss was estimated through the weight difference technique. The procedure was conducted as follows:

- a. Empty 10, 20 and 30 ml vials were weighed.
- b. Vials were filled with an innocuous and coloured solution, with the respective volumes (10, 20 and 30 ml).
- c. Each CS model was attached, according to size, to the relevant vial.
- d. Liquid extraction was conducted through each one of the CS.
- e. Each vial was weighed once its liquid contents had been extracted. We applied the weight difference technique regarding the initial weight of the empty vial.

This process was conducted three times by three different operators, with the objective of avoiding any bias caused by the level of skill in the use of

these systems: Operator 1: with high experience in cytostatic preparation, conducted in his daily practice, wide knowledge of CS; Operator 2: limited experience, with knowledge of the mechanism and performance, and occasionally handling these preparation materials; and Operator 3, without any experience, with knowledge of the mechanism and performance of CS.

The mean level of the 3 measurements was taken as reference. This specific value for each vial size and CS model was considered as drug loss in ml.

The vials of the marketed presentations of drugs used in Oncology and Haematology were classified into 3 groups, according to their diameter size and volume: 13 mm/10 mL, 20 mm/20 mL and 20 mm/30 mL (Table 1); this allowed to extrapolate the loss of the drug discarded in the vial represented by the use of each CS model, through calculating the cost per drug ml, using the price reported at the date of the study, on February, 2015.

The number of total preparations was obtained from the Oncowin® computer system, and the use of vials from SAP®.

Results

In total, there were 63 tests through difference in weight, with each vial size and CS model measured three times, and the mean level of drug not used in each of the three measurements was used as value of reference. These systems were not available to us; Hospira ICU CLAVE® CH 70, CH74, or Fresenius Extra Spike® for the 10ml vial size. The outcomes are stated in table 2.

It was observed that the CS with the best efficient use of the drug in 10ml vials was the system marketed by Care Fusion Smartsite®, with a mean loss of 0.144±0.019 mL, followed by BD-Phaseal® with 0.152±0.433 ml; the system with the highest loss was Braun's Owl, with 0.661±0.205 mL.

For the 20 mL vial size, the device by Care Fusion® model VM04 allowed the most efficient use of the vial contents (0.229±0.146 mL), followed by BD-Phaseal® with a 0.239±0.093ml loss; the device by Braun® presented the highest recorded loss (0.780±0.459 mL).

For 30 mL vials, the BD-Phaseal® system showed the best results (0.186±0.760 mL), followed by the Care Fusion Smartsitesystem with 0.256±0.044 mL.

Table 1. Classification of the marketed presentations used in Oncology and Haematology Day Hospitals in 2014

Drug	Cost per vial	Cost per ml	Extrapolated vial diameter / volume
RITUXIMAB 100 MG - 10 ML VIALS - INTRAVENOUS	229.85	22.98	13 mm/10 ml
BEVACIZUMAB 25 MG/ML - 4 ML (100 MG) VIAL - INTRAVENOUS	299.93	74.98	13 mm/10 ml
TEMSIROLIMUS 30 MG VIAL - INTRAVENOUS	840	420	13 mm/10 ml
VINFLUNINE 25 MG/ML - 10 ML (250 MG) VIAL - INTRAVENOUS	786.25	78.62	13 mm/10 ml
RALITREXED 2 MG/5 ML VIAL - INTRAVENOUS	112.71	22.54	13 mm/10 ml
VINFLUNINE 25 MG/ML - 2 ML (50 MG) VIAL - INTRAVENOUS	157.25	78.62	13 mm/10 ml
VINCISTINE 1 MG VIAL - INTRAVENOUS	1.45	0.72	13 mm/10 ml
TRASTUZUMAB 150 MG VIAL FOR INTRAVENOUS PERFUSION	551.78	76.63	20 mm/20 ml
BEVACIZUMAB 25 MG/ML - 16 ML (400 MG) VIAL - INTRAVENOUS	1,103.44	68.96	20 mm/20 ml
PANITUMUMAB 20 MG/ML - 20 ML VIAL FOR INTRAVENOUS PERFUSION	1,406.02	70.30	20 mm/20 ml
PERTUZUMAB 420 MG VIAL FOR PERFUSION INTRAVENOUS* ME	3,110	222.14	20 mm/20 ml
LIPOSOMAL DOXORUBICIN 20 MG VIAL - INTRAVENOUS	314.38	31.43	20 mm/20 ml
BENDAMUSTINE 100 MG VIAL FOR INTRAVENOUS PERFUSION	253.28	25.32	20 mm/20 ml
AFLIBERCEPT 25 MG/ML - 8 ML (200 MG) VIAL	650.52	81.31	20 mm/20 ml
IRINOTECAN 100 MG VIAL - INTRAVENOUS	7.25	1.45	20 mm/20 ml
CARBOPLATIN 450 MG VIAL - INTRAVENOUS	19.95	1.99	20 mm/20 ml
AFLIBERCEPT 25 MG/ML - 4 ML (100 MG) VIAL	325.26	81.31	20 mm/20 ml
FOTEMUSTINE 208 MG VIAL - INTRAVENOUS	389.94	38.99	20 mm/20 ml
VINORELBINE 50 MG VIAL - INTRAVENOUS	22.05	2.20	20 mm/20 ml
PANITUMUMAB 20 MG/ML - 20 ML VIAL FOR INTRAVENOUS PERFUSION	1,406	70.30	20 mm/20 ml
CYCLOPHOSPHAMIDE 1GR VIAL - PARENTERAL	7.16	0.35	20 mm/20 ml

Table 1 (cont.). Classification of the marketed presentations used in Oncology and Haematology Day Hospitals in 2014

Drug	Cost per vial	Cost per ml	Extrapolated vial diameter / volume
RITUXIMAB 100 MG - 10 ML VIALS - INTRAVENOUS	232	11.60	20 mm/20 ml
OXALIPLATIN 50 MG VIAL - INTRAVENOUS	3.90	0.19	20 mm/20 ml
PANITUMUMAB 20 MG/ML 5 ML VIAL FOR INTRAVENOUS PERFUSION	353	70.60	20 mm/20 ml
TOPOTECAN 4 MG VIAL - INTRAVENOUS	14	2.80	20 mm/20 ml
BLEOMYCIN 15 UI VIAL - PARENTERAL	12.62	1.26	20 mm/20 ml
CYCLOPHOSPHAMIDE 200 MG VIAL - PARENTERAL	2.17	0.21	20 mm/20 ml
OXALIPLATIN 100 MG VIAL - INTRAVENOUS	7.90	0.39	20 mm/20 ml
VINCRISTIN 1 MG VIAL - INTRAVENOUS	1.45	0.72	20 mm/20 ml
PEMETREXED 500 MG/VIAL - INTRAVENOUS	1,110	55.50	20 mm/30 ml
CETUXIMAB 5 MG/ML - 20 ML (100 MG) VIAL - INTRAVENOUS	177.88	8.89	20 mm/30 ml
RITUXIMAB 500 MG - 50 ML VIAL - INTRAVENOUS	1,151.07	23.02	20 mm/30 ml
TRABECTEDIN 1 MG VIAL FOR INTRAVENOUS PERFUSION	1,914.24	119.64	20 mm/30 ml
IPILIMUMAB 200 MG/40 ML VIAL FOR INTRAVENOUS PERFUSION	10,709.77	267.74	20 mm/30 ml
TRABECTEDIN 1 MG VIAL FOR INTRAVENOUS PERFUSION	1,914.24	95.71	20 mm/30 ml
LIPOSOMAL DOXORUBICIN 50 MG VIAL - INTRAVENOUS	406.79	16.27	20 mm/30 ml
CABAZITAXEL 60 MG/1.5 ML VIAL FOR INTRAVENOUS PERFUSION	3,792.50	758.50	20 mm/30 ml
TRABECTEDIN 0.25 MG VIAL FOR INTRAVENOUS PERFUSION	508.80	101.76	20 mm/30 ml
PACLITAXEL-ALBUMIN 100 MG VIAL FOR INTRAVENOUS PERFUSION	222	11.10	20 mm/30 ml
INTERFERON ALPHA-2B 10 MUI VIAL - SC / INTRAVENOUS	38.21	3.82	20 mm/30 ml
PACLITAXEL 100 MG VIAL - INTRAVENOUS	8	0.16	20 mm/30 ml
GEMCITABINE 1 GR VIAL - INTRAVENOUS	11.50	0.23	20 mm/30 ml
TRABECTEDIN 0.25 MG VIAL FOR INTRAVENOUS PERFUSION	508.80	10.17	20 mm/30 ml
FLUOROURACIL 5 GR VIAL - INTRAVENOUS	14.23	0.28	20 mm/30 ml
OXALIPLATIN 100 MG VIAL - INTRAVENOUS	7.90	0.39	20 mm/30 ml
IFOSFAMIDE 1 GR VIAL - INTRAVENOUS	16.64	0.83	20 mm/30 ml
RITUXIMAB 500 MG - 50 ML VIAL - INTRAVENOUS	1,153.48	23.06	20 mm/30 ml
DOCETAXEL 80 MG VIAL - INTRAVENOUS	21.50	5.37	20 mm/30 ml
CISPLATIN 50 MG VIAL - INTRAVENOUS	3.40	0.17	20 mm/30 ml
DOXORUBICIN 50 MG VIAL - INTRAVENOUS	5.54	0.55	20 mm/30 ml
AFLIBERCEPT 25 MG/ML - 8 ML (200 MG) VIAL	633.84	31.69	20 mm/30 ml
LIPOSOMAL DOXORUBICIN 20 MG VIAL - INTRAVENOUS	314.38	6.28	20 mm/30 ml
PANITUMUMAB 20 MG/ML - 5 ML VIAL FOR INTRAVENOUS PERFUSION	352.65	35.26	20 mm/30 ml
ETOPOSIDE 100 MG/5ML VIAL - INTRAVENOUS	3.94	0.07	20 mm/30 ml
BENDAMUSTINE 25 MG VIAL FOR INTRAVENOUS PERFUSION	63.32	3.16	20 mm/30 ml
DACARBAZINE 1000 MG VIAL - INTRAVENOUS	14.48	0.28	20 mm/30 ml
FOTEMUSTINE 208 MG VIAL - INTRAVENOUS	389.93	38.99	20 mm/30 ml
EPIRUBICIN 50 MG VIAL - INTRAVENOUS	10.56	0.52	20 mm/30 ml
DOCETAXEL 20 MG VIAL - INTRAVENOUS	5.38	0.10	20 mm/30 ml
CARBOPLATIN 150 MG VIAL - INTRAVENOUS	6.90	0.13	20 mm/30 ml
METHOTREXATE 1 GR VIAL - PARENTERAL	24.94	1.24	20 mm/30 ml
MITOMYCIN 40 MG VIAL - PARENTERAL/INTRAVESICAL	72.34	1.80	20 mm/30 ml
IFOSFAMIDE 1 GR VIAL - INTRAVENOUS	16.64	0.83	20 mm/30 ml
VINBLASTINE 10 MG VIAL - INTRAVENOUS	6.80	0.13	20 mm/30 ml
ETOPOSIDE 100 MG/5ML VIAL - INTRAVENOUS	3.95	0.79	20 mm/30 ml
DOXORUBICIN 50 MG VIAL - INTRAVENOUS	5.54	0.27	20 mm/30 ml
VINORELBINE 50 MG VIAL - INTRAVENOUS	22.05	2.20	20 mm/30 ml
EPIRUBICIN 10 MG VIAL - INTRAVENOUS	2.50	0.50	20 mm/30 ml
VINORELBINE 10 MG VIAL - INTRAVENOUS	4.92	0.49	20 mm/30 ml

Table 2. Volume (ml) of drug lost during the preparation process

Closed System Model Vial Diameter / Volume	BD Phaseal®	Hospira CH70®	Hospira CH74®	Baxter Chemo Aide®	Care Fusion Smartsite®	Care Fusion VM04®	Fresenius Extra Spike®	Braun Chemo V®
13 mm/10 ml	0.152±0.043	Not relevant*	Not relevant*	0.343±0.070	0.144±0.019	0.172±0.072	No procede*	0.616±0.205
20 mm/20 ml	0.239±0.093	0.430±0.035	0.309±0.038	0.628±0.250	0.493±0.122	0.229±0.146	0.760±0.756	0.780±0.459
20 mm/30 ml	0.186±0.076	0.356±0.166	0.378±0.117	0.778±0.187	0.256±0.044	0.533±0.064	0.715±0.247	0.687±0.509

*The vial size is not adequate for using this system.

Table 3. Breakdown of the costs of CS by components

	BD Phaseal®	Hospira CH70®	Hospira CH74®	Baxter Chemo Aide®	Care Fusion Smartsite®	Care Fusion® without venting	Fresenius Extra Spike®	Braun Chemo V®
Awl	3.5	2.5	2.8	2.31	3.1	2.3	2.12	3
Chemotherapy	2.75	2.8	2.8	2.8	0.95	0.95	2.8	2.46
Syringe	0.34	0.34	0.34	0.34	0.34	0.34	0.34	0.34
Connector for saline	1	2.5	2.5	2.5	1.98	1.98	2.5	2.5
Total cost without connector	6.59	5.64	5.94	5.45	4.39	3.59	5.26	5.8
Total cost with connector	7.59	8.14	8.44	7.95	6.37	5.57	7.76	8.3

Table 4. Annual economic impact derived of the use of each Closed System

	BD Phaseal®	Hospira CH70®	Hospira CH74®	Baxter Chemo Aide®	Care Fusion Smartsite®	Care Fusion® without venting	Fresenius Extra Spike®	Braun Chemo V®
Annual cost (€)	255,668.3	355,971.5	326,828.7	482,301.7	350,762.4	286,780.3	501,420.6	544,808.9
Differences with BD-Phaseal®		100,303.2	71,160.5	226,633.4	95,094.1	31,117.0	245,752.3	289,940.6

The estimated cost that these losses would represent for the hospital was calculated based on the preparations conducted during 2014 for the Oncology and Haematology Units. In total, 71 different commercial presentations were used, classified by vial size and diameter into 3 groups, as appears in table 1.

During this period, 34,598 cytostatic preparations were conducted in total, using 16,788 vials.

In terms of the different CS models used, the detailed cost was the one available at the time of the study. Table 3 shows the breakdown of these costs by components: chemotherapy, awl, and adapter to the infusion system.

The economic impact represented by the use of each CS model during one year in a third level hospital included the cost of the drug loss, the remains that were not used in each marketed vial, and the cost of CS. The outcomes of this analysis appear in table 4: we consider that the most efficient CS model would be BD-Phaseal®, with a cost of 255,668,3 €/year. On the other hand, according to our study, the Braun® model would be considered the least efficient, with an impact of 544,808,9 €/year.

Discussion

Closed Systems have been gradually incorporated in Pharmacy Units, due to the recommendations by our current legislation (RD1591/2009).

Bibliography

- Falck K, Sorsa M, Vainio H. Use of the bacterial fluctuation test to detect mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Mutat Res.* 1981;85(4): 236-7.
- Cajaraville G, Tamés MJ. Guía de manejo de citostáticos. Instituto oncológico de San Sebastián.
- Gómez-Álvarez S, Porta-Oltra B. Evaluación de dos sistemas cerrados en el proceso de elaboración de quimioterapia parenteral. *Farm Hosp.* 2016;40(1): 36-43.
- American Society of Health System Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am J Hosp Pharm.* 1990;47:1033-49.
- Real Decreto 1124/2000, de 16 de junio, por el que se modifica el Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo. *Boletín Oficial del Estado*, nº 145 (17 de junio de 2000).
- Real Decreto 349/2003, de 21 de marzo, por el que se modifica el Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo, y por el que se amplía su ámbito de aplicación a los agentes mutágenos. *Boletín Oficial del Estado*, nº 82 (5 de abril de 2003).
- Delgado-latorre A. Sistemas cerrados de transferencia de fármacos. *PAM.* 2014;38(378):1020-4.
- Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios. *Boletín Oficial del Estado* nº 268 (6 de noviembre de 2009).
- Documento técnico: Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). 2016.
- Scheepers HP, Beaney A, Le Brun P, Neerp Handlos V, Schutjens N, Walsler S, et al. Aseptic preparation of parenteral medicinal products in healthcare establishments in Europe. *Eur J Hosp Pharm.* 2016;23:50-3.

VERSIÓN ESPAÑOLA

Introducción

La seguridad laboral se ha convertido en una de las principales preocupaciones de los hospitales, y junto con los pinchazos accidentales, la exposición a los agentes citotóxicos es uno de los temas de mayor relevancia. Desde los años 70 es conocido que las enfermeras que preparan la quimioterapia, presentaban en su organismo niveles elevados de agentes mutagénicos¹. Así que desde esa fecha muchas han sido las guías y consensos^{2,10} que se han elaborado para tratar de minimizar la exposición de los trabajadores a este tipo de agentes³. Uno de los primeros avances en este campo ha sido el uso de cabinas de seguridad biológica en combinación con equipos de protección individual y el empleo de los sistemas cerrados para la transferencia y elaboración de agentes antineoplásicos⁴, tal y como queda reflejado en el Real Decreto, (RD 665/97) posteriormente modificado (RD 1124/2000 y por el RD 349/2003)^{5,6}. Este decreto regula los sistemas cerrados (SC), por tanto incentiva el uso y la aparición en el mercado de sofisticados sistemas, que relevan el uso de agujas convencionales, estos complejos dispositivos presentan costes heterogéneos que obligan a evaluar su coste-eficiencia⁷. Esta evaluación, legalmente responsabilidad del Área de Farmacia (RD 1591/2009)⁸, permite seleccionar los de mayor eficiencia. Para esta evaluación es indispensable considerar que el aumento de seguridad que nos aportan en el manejo de citostáticos estos SC, es a costa de un espacio muerto que presentan, mayor que el de las agujas de carga convencionales, que no permite la extracción total del contenido líquido de los viales⁹. Así en el presente trabajo hemos analizado el impacto económico que tendría la incorporación de cada uno de estos sistemas en un hospital del tercer nivel, y de manera secundaria se ha realizado un análisis de coste-eficiencia de los mismos basado en el aprovechamiento de los viales.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio con el objetivo de medir el coste-eficiencia de algunos de los SC disponibles en el mercado. Se evaluaron los siguientes SC:

BD-Phaseal®; Hospira ICU CLAVE® CH 70 y CH74; Baxter-ChemoAl-DE®; Care Fusion Smart Site® y VM04®; Fresenius Extra Spike®; Braun Chemo V Mini Spike®.

Estos sistemas constan, entre otros, de un punzón que permite perforar el septum de caucho de cada vial, quedando fijados a los mismos mediante anclaje. Igualmente permiten el acceso al contenido mediante conexión luer a la jeringa, sin necesidad del empleo de agujas. Todos ellos poseen filtros de venteo de 0,2 µm en todos los modelos a excepción de BD Phaseal que dispone de una cámara de expansión sellada hermética.

El cálculo del impacto económico supuesto para un año incluyó:

- Coste asociado a pérdida de fármaco, que queda remanente en el sistema. Para ello se extrapolaron los resultados obtenidos en el ensayo con cada tamaño de vial y modelo de SC del ensayo, mostrados en tabla 1, a los viales usados durante un año en nuestro hospital, áreas de Hospitalización de Día de Oncología y Hematología.
- El coste de jeringas para las preparaciones citostáticas (acopladas al SC para la manipulación durante la mezcla).
- Costes de los SC disponibles en el momento de realización del estudio (Tabla 3).

El coste de pérdida de fármaco se realizó mediante la técnica de diferencia de pesada. El procedimiento se realizó de la siguiente forma:

- Se pesaron los viales vacíos de 10, 20 y 30 ml.
- Se llenaron los viales con una solución inocua y coloreada, con la respectivas cantidades (10, 20 y 30 ml).
- Se colocó cada modelo de SC según tamaño, a los respectivos viales.
- Se llevó a cabo la extracción de líquido a través de cada uno de los SC.
- Se realizó pesada de cada vial una vez extraído el líquido contenido. Aplicamos técnica de diferencia de pesada respecto a la pesada inicial del vial vacío.

Este proceso, se realizó por triplicado por tres operarios diferentes, con el fin de evitar sesgos en el grado de destreza en cuanto al manejo de estos sistemas (operador 1: con elevada experiencia en preparación de citostá-

Tabla 1. Clasificación de las presentaciones comerciales usadas en los hospitales de día de Oncología y Hematología en el año 2014

Fármaco	Coste vial	Coste ml	Diámetro/Volumen vial extrapolado
RITUXIMAB 100 MG VIALES 10 ML INTRAVENOSA	229,85	22,98	13 mm/10 ml
BEVACIZUMAB 25 MG/ML VIAL 4 ML (100 MG) INTRAVENOSA	299,93	74,98	13 mm/10 ml
TEMSIROLIMUS 30 MG VIAL INTRAVENOSA	840	420	13 mm/10 ml
VINFLUNINA 25 MG/ML VIAL 10 ML (250 MG) INTRAVENOSA	786,25	78,62	13 mm/10 ml
RALTITREXED 2 MG/5 ML VIAL INTRAVENOSA	112,71	22,54	13 mm/10 ml
VINFLUNINA 25 MG/ML VIAL 2 ML (50 MG) INTRAVENOSA	157,25	78,62	13 mm/10 ml
VINCRISTINA 1 MG VIAL INTRAVENOSA	1,45	0,72	13 mm/10 ml
TRASTUZUMAB 150 MG VIAL PERFUSION INTRAVENOSA	551,78	76,63	20 mm/20 ml
BEVACIZUMAB 25 MG/ML VIAL 16 ML (400 MG) INTRAVENOSA	1.103,44	68,96	20 mm/20 ml
PANITUMUMAB 20 MG/ML VIAL 20 ML PERF INTRAVENOSA	1.406,02	70,30	20 mm/20 ml
PERTUZUMAB 420 MG VIAL PERFUSION INTRAVENOSA * ME	3.110	222,14	20 mm/20 ml
DOXORUBICINA LIPOSOMAL 20 MG VIAL INTRAVENOSA	314,38	31,43	20 mm/20 ml
BENDAMUSTINA 100 MG VIAL PERFUSION INTRAVENOSA	253,28	25,32	20 mm/20 ml
AFLIBERCEPT 25 MG/ML VIAL 8 ML (200 MG)	650,52	81,31	20 mm/20 ml
IRINOTECAN 100 MG VIAL INTRAVENOSA	7,25	1,45	20 mm/20 ml
CARBOPLATINO 450 MG VIAL INTRAVENOSA	19,95	1,99	20 mm/20 ml
AFLIBERCEPT 25 MG/ML VIAL 4 ML (100 MG)	325,26	81,31	20 mm/20 ml
FOTEMUSTINA 208 MG VIAL INTRAVENOSA	389,94	38,99	20 mm/20 ml
VINORELBINA 50 MG VIAL INTRAVENOSA	22,05	2,20	20 mm/20 ml
PANITUMUMAB 20 MG/ML VIAL 20 ML PERF INTRAVENOSA	1.406	70,30	20 mm/20 ml
CICLOFOSFAMIDA 1GR VIAL PARENTERAL	7,16	0,35	20 mm/20 ml

Tabla 1 (cont.). Clasificación de las presentaciones comerciales usadas en los hospitales de día de Oncología y Hematología en el año 2014

Fármaco	Coste vial	Coste ml	Diámetro/Volumen vial extrapolado
RITUXIMAB 100 MG VIALES 10 ML INTRAVENOSA	232	11,60	20 mm/20 ml
OXALIPLATINO 50 MG VIAL INTRAVENOSA	3,90	0,19	20 mm/20 ml
PANITUMUMAB 20 MG/ML VIAL 5 ML PERF INTRAVENOSA	353	70,60	20 mm/20 ml
TOPOTECAN 4 MG VIAL INTRAVENOSA	14	2,80	20 mm/20 ml
BLEOMICINA 15 UI VIAL PARENTERAL	12,62	1,26	20 mm/20 ml
CICLOFOSFAMIDA 200 MG VIAL PARENTERAL	2,17	0,21	20 mm/20 ml
OXALIPLATINO 100 MG VIAL INTRAVENOSA	7,90	0,39	20 mm/20 ml
VINCRIPTINA 1 MG VIAL INTRAVENOSA	1,45	0,72	20 mm/20 ml
PEMETREXED 500 MG/VIAL INTRAVENOSA	1.110	55,50	20 mm/30 ml
CETUXIMAB 5 MG/ML VIAL 20 ML (100 MG) INTRAVENOSA	177,88	8,89	20 mm/30 ml
RITUXIMAB 500 MG VIAL 50 ML INTRAVENOSA	1.151,07	23,02	20 mm/30 ml
TRABECTEDINA 1 MG VIAL PERFUSION INTRAVENOSA	1.914,24	119,64	20 mm/30 ml
IPILIMUMAB 200 MG/40 ML VIAL PERFUSION INTRAVENOSA	10.709,77	267,74	20 mm/30 ml
TRABECTEDINA 1 MG VIAL PERFUSION INTRAVENOSA	1.914,24	95,71	20 mm/30 ml
DOXORUBICINA LIPOSOMAL 50 MG VIAL INTRAVENOSA	406,79	16,27	20 mm/30 ml
CABAZITAXEL 60 MG/1,5 ML VIAL PERF INTRAVENOSA	3.792,50	758,50	20 mm/30 ml
TRABECTEDINA 0,25 MG VIAL PERFUSION INTRAVENOSA	508,80	101,76	20 mm/30 ml
PACLITAXEL-ALBUMINA 100 MG VIAL PERF INTRAVENOSA	222	11,10	20 mm/30 ml
INTERFERON ALFA-2B 10 MUI VIAL SC/INTRAVENOSA	38,21	3,82	20 mm/30 ml
PACLITAXEL 100 MG VIAL INTRAVENOSA	8	0,16	20 mm/30 ml
GEMCITABINA 1 GR VIAL INTRAVENOSA	11,50	0,23	20 mm/30 ml
TRABECTEDINA 0,25 MG VIAL PERFUSION INTRAVENOSA	508,80	10,17	20 mm/30 ml
FLUOROURACILO 5 GR VIAL INTRAVENOSA	14,23	0,28	20 mm/30 ml
OXALIPLATINO 100 MG VIAL INTRAVENOSA	7,90	0,39	20 mm/30 ml
IFOSFAMIDA 1 GR VIAL INTRAVENOSA	16,64	0,83	20 mm/30 ml
RITUXIMAB 500 MG VIAL 50 ML INTRAVENOSA	1.153,48	23,06	20 mm/30 ml
DOCETAXEL 80 MG VIAL INTRAVENOSA	21,50	5,37	20 mm/30 ml
CISPLATINO 50 MG VIAL INTRAVENOSA	3,40	0,17	20 mm/30 ml
DOXORUBICINA 50 MG VIAL INTRAVENOSA	5,54	0,55	20 mm/30 ml
AFLIBERCEPT 25 MG/ML VIAL 8 ML (200 MG)	633,84	31,69	20 mm/30 ml
DOXORUBICINA LIPOSOMAL 20 MG VIAL INTRAVENOSA	314,38	6,28	20 mm/30 ml
PANITUMUMAB 20 MG/ML VIAL 5 ML PERF INTRAVENOSA	352,65	35,26	20 mm/30 ml
ETOPOSIDO 100 MG/5 ML VIAL INTRAVENOSA	3,94	0,07	20 mm/30 ml
BENDAMUSTINA 25 MG VIAL PERFUSION INTRAVENOSA	63,32	3,16	20 mm/30 ml
DACARBAZINA 1000 MG VIAL INTRAVENOSA	14,48	0,28	20 mm/30 ml
FOTEMUSTINA 208 MG VIAL INTRAVENOSA	389,93	38,99	20 mm/30 ml
EPIRUBICINA 50 MG VIAL INTRAVENOSA	10,56	0,52	20 mm/30 ml
DOCETAXEL 20 MG VIAL INTRAVENOSA	5,38	0,10	20 mm/30 ml
CARBOPLATINO 150 MG VIAL INTRAVENOSA	6,90	0,13	20 mm/30 ml
METOTREXATO 1 GR VIAL PARENTERAL	24,94	1,24	20 mm/30 ml
MITOMICINA 40 MG VIAL PARENTERAL/INTRAVESICAL	72,34	1,80	20 mm/30 ml
IFOSFAMIDA 1 GR VIAL INTRAVENOSA	16,64	0,83	20 mm/30 ml
VINBLASTINA 10 MG VIAL INTRAVENOSA	6,80	0,13	20 mm/30 ml
ETOPOSIDO 100 MG/5ML VIAL INTRAVENOSA	3,95	0,79	20 mm/30 ml
DOXORUBICINA 50 MG VIAL INTRAVENOSA	5,54	0,27	20 mm/30 ml
VINORELBINA 50 MG VIAL INTRAVENOSA	22,05	2,20	20 mm/30 ml
EPIRUBICINA 10 MG VIAL INTRAVENOSA	2,50	0,50	20 mm/30 ml
VINORELBINA 10 MG VIAL INTRAVENOSA	4,92	0,49	20 mm/30 ml

ticos, desempeña en su puesto de trabajo diario, conocimiento amplio de SC; operador 2: experiencia limitada, conoce el mecanismo y funcionamiento y realiza manejo ocasional de este material de preparación; operador 3: sin experiencia, conoce el mecanismo y funcionamiento de SC).

Se tomó como referencia la media de las 3 determinaciones. Este valor, específico para cada tamaño de vial y modelo de SC, se consideró como ml de pérdida de fármaco.

La clasificación de los viales de las presentaciones comercializadas de fármacos empleados en Oncología y Hematología en 3 grupos, según tamaño de diámetro y volumen: 13 mm/10 mL, 20 mm/20 mL y 20 mm/30 mL (Tabla 1), permitió extrapolar la pérdida de fármaco desechado en vial que supondría el empleo de cada modelo de SC, mediante el cálculo de coste por ml de fármaco, usando el precio notificado a fecha del estudio, febrero 2015.

El número de preparaciones totales se obtuvo del sistema informático Oncowin® y el consumo de viales de SAP®.

Resultados

Se realizaron un total de 63 determinaciones por diferencia de pesada, cada tamaño de vial y modelo de SC por triplicado, tomándose como valor el desaprovechamiento medio de las tres medidas, no tuvimos disponible el sistema Hospira ICU CLAVE® CH 70, CH74 ni Fresenius Extra Spike® para el tamaño de vial de 10 ml; resultados expuestos en la tabla 2.

Se observó que el SC que con menor pérdida en los viales de 10 ml fue el sistema comercializado por Care Fusion Smartsite®, con una pérdida media de 0,144±0,019mL, seguido de BD-Phaseal® con 0,152±0,433 ml; el de mayor pérdida fue el punzón de Braun produjo una pérdida de 0,661±0,205 mL.

Para el tamaño de vial de 20 mL el dispositivo que permitió un mayor aprovechamiento del contenido del vial (0,229±0,146 mL) fué el dispositivo de Care Fusion® modelo VM04, seguido de BD-Phaseal® con pérdida de 0,239±0,093ml; el de mayor pérdida registrada fue Braun® (0,780±0,459 mL).

Para los viales de 30 mL, el sistema que mejores resultados mostró fue el de BD-Phaseal® (0,186±0,760 mL), seguido del sistema de Care Fusion Smartsite con 0,256±0,044 mL.

El coste que estas pérdidas supondrían para el hospital, fueron calculadas a partir de las preparaciones realizadas durante el año 2014 para los Servicios de Oncología Médica y Hematología. El total de presentaciones comerciales diferentes usadas fueron 71, clasificadas según tamaño de vial y diámetro para nuestro estudio en 3 grupos, tal y como se expone en la tabla 1.

Durante este periodo de tiempo se elaboraron un total de 34.598 preparaciones citostáticas a partir de 16.788 viales.

En cuanto a los diferentes modelos de SC empleados, el coste detallado, fue el disponible a fecha del estudio. Estos costes aparecen detallados por componentes en la tabla 3: chemo, punzón y adaptador al sistema de infusión.

El impacto económico que supondría el uso de cada modelo de SC durante un año en un hospital de tercer nivel incluyó el coste de la pérdida de fármaco, remanente del vial comercial no aprovechable y el coste de los SC. Tras este análisis, con resultados expuestos en la tabla 4, consideraríamos que el modelo de SC más eficiente sería BD-Phaseal®, con un coste de 255.668,3 €/año. En contraposición, el modelo de Braun®, con un impacto de 544.808,9 €/año se consideraría según nuestro estudio como el menos eficiente.

Discusión

La incorporación de los SC en los servicios de farmacia, se ha ido realizando poco a poco, gracias a las recomendaciones de la legislación vigente (RD1591/2009). Uno de los principales inconvenientes, para su implantación, ha sido el elevado impacto presupuestario de los mismos, junto con la continua innovación que está aconteciendo en estos momentos en este mercado. Con el presente trabajo hemos querido mostrar un sistema de evaluación de la eficiencia de los sistemas cerrados, con un análisis de tipo coste-eficiencia, basándose en el no-aprovechamiento que estos sistemas tienen de los viales.

Según nuestros datos, el sistema que menor impacto presupuestario general, es el que curiosamente tiene un mayor coste de adquisición, el sistema comercializado por BD-Phaseal®, debido fundamentalmente a que permite un mayor aprovechamiento de los viales de los fármacos, casi un 15% de media más que el resto de los SC.

Es cierto que esta no es la única característica que hay que valorar a la hora de incorporar una nueva tecnología sanitaria. De hecho esta es una de las limitaciones de nuestro estudio que simplemente está basado en aspectos

Tabla 2. Volumen (ml) de fármaco perdido en el proceso de preparación

Modelo SC Diámetro/Vol vial	BD Phaseal®	Hospira CH70®	Hospira CH74®	Baxter Chemo Aide®	Care Fusion Smartsite®	Care Fusion VM04®	Fresenius Extra Spike®	Braun Chemo V®
13 mm/ 10 ml	0,152±0,043	No procede*	No procede*	0,343±0,070	0,144±0,019	0,172±0,072	No procede*	0,616±0,205
20 mm/ 20 ml	0,239±0,093	0,430±0,035	0,309±0,038	0,628±0,250	0,493±0,122	0,229±0,146	0,760±0,756	0,780±0,459
20 mm/ 30 ml	0,186±0,076	0,356±0,166	0,378±0,117	0,778±0,187	0,256±0,044	0,533±0,064	0,715±0,247	0,687±0,509

*El tamaño de vial no es el adecuado para el uso de este sistema.

Tabla 3. Costes SC separado por componentes

	BD Phaseal®	Hospira CH70®	Hospira CH74®	Baxter Chemo Aide®	Care Fusion Smartsite®	Care Fusion® sin venteo	Fresenius Extra Spike®	Braun Chemo V®
Punzón	3,5	2,5	2,8	2,31	3,1	2,3	2,12	3
Chemo	2,75	2,8	2,8	2,8	0,95	0,95	2,8	2,46
Jeringa	0,34	0,34	0,34	0,34	0,34	0,34	0,34	0,34
Conector para suero	1	2,5	2,5	2,5	1,98	1,98	2,5	2,5
Coste total sin conector	6,59	5,64	5,94	5,45	4,39	3,59	5,26	5,8
Coste total con conector	7,59	8,14	8,44	7,95	6,37	5,57	7,76	8,3

Tabla 4. Impacto económico anual derivado del uso de cada uno de los SC

	BD Phaseal®	Hospira CH70®	Hospira CH74®	Baxter Chemo Aide®	Care Fusion Smartsite®	Care Fusion® without venting	Fresenius Extra Spike®	Braun Chemo V®
Coste anual (€)	255.668,30	355.971,50	326.828,70	482.301,70	350.762,40	286.780,30	501.420,60	544.808,90
Diferencias respecto a BD-Phaseal®		100.303,20	71.160,50	226.633,40	95.094,10	31.117,00	245.752,30	289.940,60

de costes, derivados de la adquisición de los sistemas y del aprovechamiento de los viales. Incluso hay estudios que han sido publicados³, considerando el tiempo de preparación de los tratamientos en función del SC empleado. Además, en la actualidad existen normativas que clasifican en diversos grados de seguridad estos SC, entre los que los sistemas de BD-Phaseal®, cumplen los requisitos más exigentes. Sin embargo, nosotros hemos asumido que todos

presentan los mismos datos de estanqueidad y seguridad* y que además, el manejo de estos sistemas, por parte del personal de enfermería, es equivalente. El estudio presentado es únicamente una herramienta para el cálculo de costes directos derivados del uso de los diferentes SC. Los diversos hospitales podrán incorporar estos análisis, si los consideran necesarios en sus evaluaciones de estos sistemas.

Bibliografía

1. Falck K, Sorsa M, Vainio H. Use of the bacterial fluctuation test to detect mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Mutat Res.* 1981;85(4): 236-7.
2. Cajaraville G, Tamés MJ. Guía de manejo de citostáticos. Instituto oncológico de San Sebastián.
3. Gómez-Álvarez S, Porta-Oltra B. Evaluación de dos sistemas cerrados en el proceso de elaboración de quimioterapia parenteral. *Farm Hosp.* 2016;40(1): 36-43.
4. American Society of Health System Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am J Hosp Pharm.* 1990;47:1033-49.
5. Real Decreto 1124/2000, de 16 de junio, por el que se modifica el Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo. *Boletín Oficial del Estado*, nº 145 (17 de junio de 2000).
6. Real Decreto 349/2003, de 21 de marzo, por el que se modifica el Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo, y por el que se amplía su ámbito de aplicación a los agentes mutágenos. *Boletín Oficial del Estado*, nº 82 (5 de abril de 2003).
7. Delgado-Latorre A. Sistemas cerrados de transferencia de fármacos. *PAM.* 2014;38(378):1020-4.
8. Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios. *Boletín Oficial del Estado* nº 268 (6 de noviembre de 2009).
9. Documento técnico: Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). 2016.
10. Scheepers HP, Beaney A, Le Brun P, Neerp Handlos V, Schutjens N, Walser S, et al. Aseptic preparation of parenteral medicinal products in healthcare establishments in Europe. *Eur J Hosp Pharm.* 2016;23:50-3.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

Manzano-García M, Saborido-Cansino C, Guzmán-Ramos MI, Cantudo-Cuenca MR, Sánchez-Pedrosa A. Adequacy of treatment with canagliflozin after alerts pharmacovigilance in the health management area. Farm Hosp. 2017;41(5):583-588.

Manzano-García M, Saborido-Cansino C, Guzmán-Ramos MI, Cantudo-Cuenca MR, Sánchez-Pedrosa A. Adecuación del tratamiento con canagliflozina tras alerta de farmacovigilancia en un área de gestión sanitaria. Farm Hosp. 2017;41(5):583-588.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Adequacy of treatment with canagliflozin alter alerts pharmacovigilance in the health management area

Adecuación del tratamiento con canagliflozina tras alerta de farmacovigilancia en un área de gestión sanitaria

Mercedes Manzano-García*, Carmen Saborido-Cansino*,
María Isabel Guzmán-Ramos, María Rosa Cantudo-Cuenca,
Ana Sánchez-Pedrosa

Clinical Management Unit of Pharmacy, South-Seville Health Management Area, Seville. Spain.

*Las dos autoras contribuyen igualmente en este artículo.

Autor para correspondencia

Correo electrónico:

mercedesmanzanogarcia@gmail.com

(Mercedes Manzano-García)

Recibido el 13 de enero de 2017;

aceptado el 30 de marzo de 2017.

DOI: 10.7399/fh.10750

Abstract

Objective: To analyze the impact of a strategy on the suitability of canagliflozin, and its level of acceptance, after issuing recommendations based on drug surveillance alerts issued by the Spanish Medicines and Medical Devices Agency (AEMPS).

Method: A prospective intervention from may 2016 to october 2016.

Location: South Seville Health Management Area.

Participants: Patients with active canagliflozin prescription.

Interventions: The study was conducted in three phases, the first one linked to the issuance of the safety information note on the canagliflozin by the AEMPS, the obtaining of the patient lists and the recommendations of the adequacy in the sending of letters. A second phase where the medical professional performed the actions and a final phase in which the degree of acceptance of the recommendations made by the Pharmacy Service is evaluated.

Main measurements: Suitability of canagliflozin treatment and the level of acceptance by physicians.

Results: A total of 61 patients at baseline were included in treatment canagliflozin. Of the total number of patients referred to, some type of intervention was performed by the family and community medicine doctor after the pharmaceutical intervention (PI), by means of letters (n = 30), 56.7% were monitored, 33.3% were discontinued and 10.0% were closely monitored

Conclusions: Interventions aimed at reviewing patients on canagliflozin, based on pharmacovigilance alerts, have been effective, with a high degree of acceptance by the family and community medicine practitioner.

Resumen

Objetivo: Analizar el impacto de una estrategia de adecuación de canagliflozina tras la emisión de recomendaciones en base a las notas de farmacovigilancia emitidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), así como el grado de aceptación.

Método: Estudio prospectivo de intervención desde mayo de 2016 a octubre de 2016.

Emplazamiento: Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla.

Participantes: Pacientes con prescripción activa de canagliflozina.

Intervenciones: Se realizó en tres fases: la primera ligada a la emisión de una nota informativa de seguridad sobre canagliflozina por la AEMPS, la obtención de listados de pacientes y las recomendaciones de adecuación mediante cartas, una segunda fase en la que el médico realizaba las actuaciones y una última fase en la cual se evaluó el grado de aceptación de las recomendaciones.

Variables principales: Adecuación del tratamiento con canagliflozina y grado de aceptación de las recomendaciones por los facultativos médicos.

Resultados: Se incluyeron un total de 61 pacientes en nuestro estudio en tratamiento con canagliflozina. Del total de los pacientes a los que se les realizó algún tipo de intervención por el médico de atención primaria tras la intervención farmacéutica (IF), realizada mediante el envío de cartas (n=30), al 56,7% se les monitorizó, al 33,3% se le suspendió el tratamiento y al 10,0% se les vigiló estrechamente.

Conclusiones: Las intervenciones dirigidas a la revisión de pacientes en tratamiento con canagliflozina, en base a las alertas de farmacovigilancia, han sido efectivas, con un alto grado de aceptación por el especialista en medicina familiar y comunitaria.

KEYWORDS

Canagliflozin; Alerts; Adequacy.

PALABRAS CLAVE

Canagliflozina; Alertas; Adecuación.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia

Articles published in this journal are licensed with a

Creative Commons Attribution 4.0

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introduction

Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is a chronic disease associated at long term with micro and macrovascular complications which involve multiple organs; its prevalence has been increasing during the past decades. It is currently estimated that in Spain there is a 13.8% overall prevalence of Diabetes Mellitus (Type 1 and Type 2) in >18-year-old persons¹; T2DM² is more frequent (up to 90% of cases). Poor metabolic control is associated with an increase in complications and premature death, and it is also the first cause for blindness, renal replacement treatment (dialysis/transplant) and non-traumatic amputation in Western countries. An early and multifactorial treatment will delay the development of complications, and improve quality of life and life expectancy³.

There is a multidisciplinary therapeutic approach for the disease, including both pharmacological and non-pharmacological strategies as measures for preventing comorbidities and long-time complications. The first step will generally consist in initiating treatment with metformin, added on to diet and exercise⁴.

Canagliflozin is a new antidiabetic treatment within the group of reversible inhibitors of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2). Currently it is marketed alone or associated with metformin. It is indicated as monotherapy for adults with T2DM, when diet and exercise alone cannot achieve enough glycaemic control in patients for whom the use of metformin has been considered inadequate due to lack of tolerability or contraindications. It is also indicated as complementary treatment administered with other antidiabetic treatments, such as insulin or metformin, when these cannot achieve an adequate glycaemic control in association with diet and exercise⁵.

Canagliflozin is a recently-marketed medication (April, 2015), and therefore it is subject to additional follow-up (inverted black triangle). Being a new molecule approved for the first time, there is limited information on safety, and only information from clinical trials is available⁶.

Regarding the safety profile of canagliflozin, it was observed in the CANVAS study⁷ that there was an increase in the incidence of non-traumatic amputation of lower limbs in patients treated with canagliflozin vs. patients treated with placebo; similar outcomes were obtained in the CANVAS-R study⁸. Due to these results, the Spanish Agency of Medicines and Health Products (AEMPS) issued a Safety Information Note (May, 2016) about canagliflozin regarding patients with risk of amputations⁹.

The objective of this study is to analyze the impact of a strategy for canagliflozin adequacy after recommendations of use were issued, based on the Pharmacovigilance (PV) Notes issued by the AEMPS, as well as to assess the level of acceptance by physicians.

Methods

A prospective study conducted from May, 2016 to October, 2016, based on an intervention strategy linked to the issuance of an Information Note by the AEMPS on canagliflozin, in the South-Seville Health Management Area, with a population of 406,701 patients, including a Hospital with all specialties and 30 health centres. The intervention strategy was conducted by the Pharmacy Unit of the Area, and was divided into three phases.

In the first phase, after the MUH (FV) Information Note 10/2016 was published on May, 2016 by the AEMPS, a bibliographic review was conducted on the original sources motivating said note⁹.

A review was conducted on those patients who were on treatment by electronic prescription with canagliflozin alone or associated with metformin, from January to March, 2016. After this review, patients were classified into three groups:

1. Those patients who presented risk factors for amputation that could be subject to monitoring: previous amputations, peripheral vascular disease, or pre-existing neuropathy.
2. Patients with factors that might lead to treatment interruption, defined as important complications in lower limbs such as skin ulcers, osteomyelitis or gangrenes¹⁰.
3. The rest of patients on treatment with canagliflozin; watching would be recommended, with the aim to avoid the previously mentioned risk factors, and in order to detect signs and symptoms caused by the depletion of body water and salts.

Three types of information letters were prepared according to the group where each patient was included; these were sent to Primary Care Physicians.

Letter 1. Stating the need for patient monitoring.

Letter 2. Recommending treatment interruption.

Letter 3. Recommending the need to watch patients.

The Information Note MUH (FV) 10/2016 was e-mailed to the managers of the Clinical Management Unit of Primary Care, to be distributed to all physicians; different letters were also attached to be sent to those physicians with patients who had been prescribed this treatment, with the indication of the type of intervention to be conducted according to the Pharmacy Unit.

In a second phase, Primary Care Physicians reviewed the different patients indicated by Pharmacy through the letters sent, from June to September.

Finally, in a third phase conducted four months after these letters were sent (October, 2016), there was a review of the level of acceptance of the intervention conducted (Figure 1).

The variables analyzed in the study were: demographical data, treatment with canagliflozin alone or in combination with metformin, mean dose, risk factors for amputation (previous amputations, peripheral vascular disease, or pre-existing neuropathy), major complications in lower limbs such as skin ulcers, osteomyelitis or gangrene, and level of acceptance of the intervention (accepted and interruption of treatment with the drug, acceptance and patient monitoring, acceptance and watching the patients, or no relevant action taken by the physician).

Patient selection was conducted through the MicroStrategy[®] database for prescription invoicing by the Andalusian Health Service. This program collects data derived of the prescription and dispensing of medications and health products by different healthcare professionals. Data collection was conducted by consulting the DIRAYA-AP[®] electronic clinical record and the Prescripciones 5[®] computer system for electronic prescription. The IBM SPSS Statistics[®] 20.0 program for Windows (IBM Corp., Armonk, NY) was used for data analysis. There was a descriptive analysis through mean and standard deviation, or median and interquartile range (in case of asymmetry) for quantitative variables, and through frequencies and percentages for qualitative variables.

Results

In total, sixty-eight (68) patients on treatment with canagliflozin were included at the start of the study. During the stage of patient identification, seven patients were excluded due to interruption of treatment with the drug at the time of the study or patient's exit; therefore, treatment adequacy was evaluated in a total population of 61 patients. The mean age of the 61 patients reviewed by Pharmacy was 62.3 years (SD: 11.3); 54.1% of patients were male.

The mean dose of canagliflozin was 89.3 mg (SD: 20.7), and the mean duration of treatment by the time of the study was 4.7 months (SD: 2.9). In total, 59.0% patients were on treatment with canagliflozin alone, the rest had been prescribed a combination of canagliflozin with metformin.

Risk factors for monitoring were present in six patients: four patients presented vascular conditions, one suffered neuropathy, and another one presented vascular disease and previous amputation.

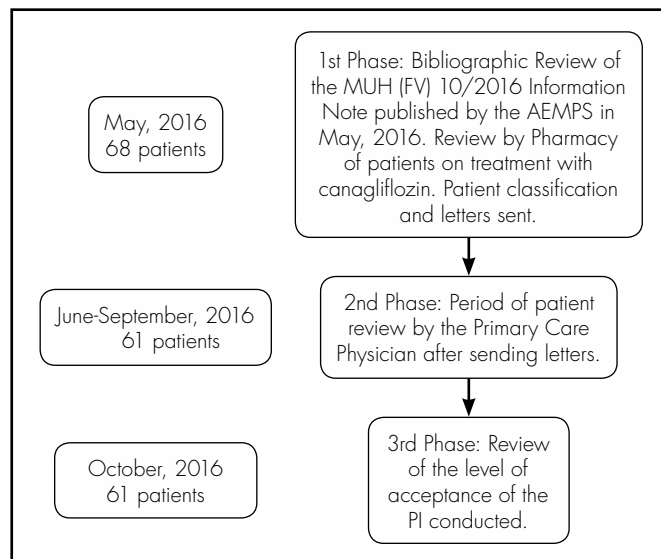


Figure 1. Overall outline of the study.

Table 1. Type of action taken by the Primary Care Physician after the PI conducted through sending different letter models

Type of action taken by the physician	Letter 1 sent (Monitor) 9.84%(N=6)	Letter 2 sent (Interrupt) 1.64% (N=1)	Letter 3 sent (Watch) 88.52%(N=54)	Total patients 100% (N=61).
Monitoring	16.67% (N=1)	100% (N=1)	29.63% (N=16)	297.95% (N = 187)
Interrupting	16.67% (N=1)	-	14.81 % (N=8)	146.89% (N=9)
Watching	16.67% (N=1)	-	3.70% (N=2)	4.9% (N= 34)
No action	50 % (N=3)	-	51.85% (N=28)	50.8% (N= 31)

Only one patient presented risk factors for drug interruption, after suffering previous amputations and infections associated with the development of skin ulcers. The rest of patients (n=54) had no risk factors.

After Pharmacy Intervention (PI) (Table 1), treatment was closely watched in one of the 6 (9.8%) patients pending monitoring, regarding hydration status and the potential development of other risk factors and complications. Treatment was interrupted in one patient, another patient was monitored, and no intervention was conducted by the PCP in three patients. Therefore, the intervention proposed was only conducted in one single patient.

There was an effective PI in the case of the patient with risk factors for treatment interruption, because treatment was interrupted.

Of the rest of patients (88.5%; n=54) for whom a letter was sent to watch their treatment and risk factors, 29.6% (n=16) had their treatment monitored, 14.8% (n=8) had their treatment interrupted, and 3.7% (n=2) were closely watched. In the rest of patients (51.8%; n=28) no clinical interventions were conducted after the indications by the Pharmacy Unit.

Only 6.6% of PIs were conducted by the physician adequately, as indicated.

Overall, the outcomes obtained regardless of the type of intervention proposed through the letter were: action was taken for 49.2% (n=30) of patients, (56.7% were monitored, treatment was interrupted for 33.3%, and 10.0% were closely watched). No action was taken for 50.8% of patients.

Discussion

This study shows that the strategies targeted to a prompt adequacy of treatment to FV alerts have been effective, with a high level of acceptance by Primary Care Physicians. However, the type of intervention proposed through the letter was not as expected: in some cases, PCPs adopted other measures. This could be because the physician found evidence to adopt this measure instead of the one proposed by the Pharmacy Unit, when re-evaluating the treatment and clinical record of the patient,

There are many studies showing that different interventions by the Pharmacist for a higher adequacy of antidiabetic treatment allow to obtain better health outcomes¹¹⁻¹³.

In our setting, there are no studies on the level of acceptance of PIs after PV alerts for drugs associated with diabetes; however, there are other studies such as the one conducted by Cantudo-Cuenca *et al.*, about interventions on strontium ranelate after FV alerts in patients with osteoporosis, which shows a high degree of acceptance of these PIs, higher than the one found in our study; however, their study could be biased because the population was larger than the one in our research¹⁴.

Regarding studies about PIs in the setting of diabetes, Vélez-Díaz-Pallarés *et al.* showed similar results regarding the degree of acceptance in patients with renal impairment treated with metformin¹⁵.

Bibliography

- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, *et al.* Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2011;55(1):88-93.
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013. [Acceso: septiembre 2016]. Disponible en: http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_O.pdf
- World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. [Acceso: septiembre 2016]. Disponible en: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/

We must highlight the limitation of a reduced study population. This can be explained by the fact that canagliflozin is a recently marketed medication (April, 2015), and is subject to additional follow-up due to safety reasons.

Another study limitation can be due to the fact that PCPs were not involved in its design, and this originated different communication problems, such as the low distribution of the Information Note and the letters by CMU managers to physicians indicating patients on treatment with this drug. This shows the need to establish effective ways of communication between pharmacists and clinicians.

On the other hand, we have found the limitation of a low level of information recorded in patient clinical records. This might have led to the difference between the proposed PI and the intervention finally conducted by the PCP, who was aware of the real clinical situation of the patient, not accurately shown in their clinical record.

Taking into account the low population in our study, multicentre studies could be proposed for a higher statistical power. Besides, intervention studies could be conducted for all SGLT inhibitors.

Summing up, PIs improve the safety of diabetic patients treated with canagliflozin, which contributes to a reduction in the risk of amputations. There has been good acceptance of PIs, though physicians did not conduct the best intervention according to what had been recommended. Due to the outcomes obtained, it should be proposed to send new letters to each of those patients on treatment with this drug, in order to conduct a new review. Besides, it would be advisable to implement complementary actions in order to improve the outcomes in those patients selected for closer monitoring, as well as systems for direct communication between physicians and pharmacists, and improving record systems.

Contribution to scientific literature

The CANVAS study has detected that canagliflozin increases the risk of amputations. Currently it is unknown if there is any class effect, and therefore it cannot be ruled out that said risk might be extended to other SGLT-2 inhibitors.

The Spanish Agency of Medicines and Health Products has issued a Pharmacovigilance Information Note on canagliflozin.

Consequences of the outcomes obtained

Treatment with canagliflozin presents a relatively high lack of adequacy.

Interventions targeted to the review of patients on treatment with canagliflozin have been effective, with a high level of acceptance by the Primary Care Physician.

- NICE. Clinical Guideline. Management of type 2 diabetes: Management of blood glucose. London: National Institute for Clinical Excellence; Actualización 2014.
- European Medicines Agency. Ficha Técnica de Invokana®. [Acceso: septiembre 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002649/WC500156456.pdf
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de canagliflozina (Invokana®). [Acceso: marzo 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-canagliflozina-invokana.pdf>

7. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Stein P, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)-A randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2013;166:217-23.
8. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Ways K, et al. Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, when used in conjunction with insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(3):403-11.
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Canagliflozina: Posible incremento del riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores. Nota informativa MUH (FV), 10/2016. [Acceso: noviembre 2016]. Disponible en: www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH_FV_10-canagliflozina.htm
10. Paulo Tardivo J, Baptista MS, Correa JA, Adami F, Silva Pinhal MA. Development of the Tardivo Algorithm to Predict Amputation Risk of Diabetic Foot. *PLoS ONE* 2015;10(8):e0135707.
11. Rodríguez A, Pérez F, Iglesias A. Valoración del conocimiento/cumplimiento en un programa de seguimiento farmacoterapéutico en diabéticos tipo 2 en farmacia comunitaria: estudio aleatorizado. *Pharm Care Esp* 2006;8(1): 2-8.
12. Lazo Roblejo Y, Lores Delgado D, Zúñiga Moro A, Bermúdez Camps IB. Resultados preliminares de la implementación de un servicio de seguimiento farmacoterapéutico a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en la Farmacia Principal Municipal Santiago de Cuba. *Pharm Care Esp* 2011;13(2): 57-65.
13. Maidana GM, Lugo GB, Vera Z, Pérez S, Mastroianni PC. Evaluación de un programa de Atención Farmacéutica en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2. *Pharm Care Esp* 2016;18(1):3-15.
14. Cantudo-Cuenca MR, Calvo-Cidoncha E, Robustillo-Cortés MA, Saborido-Cansino MC, Gómez-Estrella G, Sánchez-Pedrosa A. Adecuación de ranelato de estroncio tras alertas de farmacovigilancia en un área de gestión sanitaria. *Aten Primaria* 2016;48(1):49-53.
15. Vélez-Díaz-Pallarés M, Cuesta-López J, Álvarez-Díaz A, Pérez-Menéndez-Conde C, Delgado-Silveria E, Bermejo-Vicedo T. Intervención farmacéutica en la prescripción de metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal. *Av Diabetol* 2014;30(1):17-22.

VERSIÓN ESPAÑOLA

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es una enfermedad crónica que a largo plazo se asocia a complicaciones micro y macro vasculares, las cuales afectan a múltiples órganos, y cuya prevalencia viene en aumento en las últimas décadas. En la actualidad, se estima que en España la prevalencia global de diabetes mellitus (tipo 1 y tipo 2) en mayores de 18 años es de un 13,8%¹, siendo más frecuente la DMT2² (hasta el 90% de los casos). El mal control metabólico se asocia a un aumento de las complicaciones y a mortalidad prematura, siendo además la primera causa de ceguera, tratamiento sustitutivo renal (diálisis/trasplante) y amputación no traumática en los países occidentales. El tratamiento precoz y multifactorial retrasa la aparición de complicaciones y mejora la calidad y esperanza de vida³.

El abordaje terapéutico de la enfermedad es multidisciplinar, e incluye tanto estrategias farmacológicas y no farmacológicas, como medidas para la prevención de las comorbilidades y complicaciones a largo plazo. Generalmente, el primer escalón consiste en iniciar tratamiento con metformina, añadida a dieta y ejercicio⁴.

Canagliflozina, es un nuevo medicamento antidiabético perteneciente al grupo de los inhibidores reversibles del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2). Actualmente se comercializa sólo o asociado a metformina. Está indicado en adultos con DMT2 en monoterapia, cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no logren un control suficiente de la glucemia en pacientes en quienes el uso de metformina se considera inadecuado por presentar intolerancia o contraindicaciones. También está indicado como tratamiento complementario administrado con otros medicamentos antidiabéticos, como la insulina o metformina, cuando estos, junto con dieta y ejercicio, no logren un control glucémico adecuado⁵.

Canagliflozina al ser un medicamento de reciente comercialización (abril 2015) está sometido a seguimiento adicional (triángulo negro invertido). Por ser un principio activo nuevo que se autoriza por primera vez, tiene limitada la información de seguridad, la única información disponible al respecto es la que procede de los ensayos clínicos⁶.

En relación al perfil de seguridad de la canagliflozina, en el ensayo CANVAS⁷, se observó un aumento de la incidencia de amputación no traumática de miembros inferiores en pacientes tratados con canagliflozina frente a los pacientes tratados con placebo, resultados similares a los del estudio CANVAS-R⁸. Debido a estos resultados, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió una nota informativa de seguridad (mayo 2016) sobre la canagliflozina en relación a los pacientes con riesgo de amputaciones⁹.

El objetivo del estudio es analizar el impacto de una estrategia de adecuación de la canagliflozina tras la emisión de recomendaciones de uso, en base a las notas de farmacovigilancia (FV) emitidas por la AEMPS, así como el grado de aceptación por parte de los facultativos.

Métodos

Estudio prospectivo llevado a cabo desde mayo de 2016 a octubre de 2016 basado en una estrategia de intervención ligada a la emisión

de nota informativa de la AEMPS sobre la canagliflozina, en el Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla, con una población de 406.701 pacientes formado por un hospital de especialidades y 30 centros de salud. La estrategia de intervención fue realizada por el Servicio de Farmacia del Área y se dividió en tres fases:

En la primera fase, tras la publicación de la Nota Informativa MUH (FV), 10/2016 en mayo de 2016 por la AEMPS, se realizó una revisión bibliográfica de las fuentes originales que motivaron dicha nota^{7,8}.

Se realizó una revisión de los pacientes que presentaban tratamiento prescrito en receta electrónica con canagliflozina sola o asociada a metformina desde enero a marzo de 2016. Tras la revisión de los pacientes, estos fueron clasificados en tres grupos:

1. Aquellos pacientes que presentaban factores de riesgo para amputación susceptibles de monitorización: amputaciones previas, enfermedad vascular periférica o neuropatía preexistente.
2. Pacientes con factores que favorecen la suspensión del tratamiento definidos como complicaciones importantes en los miembros inferiores como úlceras cutáneas, osteomielitis o gangrenas¹⁰.
3. Resto de pacientes en tratamiento con canagliflozina, los cuales sería conveniente vigilar con el objeto de evitar los factores de riesgo comentados anteriormente y para detectar signos y síntomas provocados por la depleción de agua y sales corporales.

Se realizaron tres tipos de cartas informativas dirigidas a los profesionales médicos de atención primaria según el grupo al que pertenecía el paciente:

- Carta 1. Donde se indicaba la necesidad de monitorizar al paciente
- Carta 2. Aconsejaba la suspensión del tratamiento
- Carta 3. Aconsejaba la necesidad de vigilar a los pacientes.

Mediante correo electrónico, se envió la Nota Informativa MUH (FV), 10/2016 a los directores de las Unidades de Gestión Clínica de atención primaria para la difusión a todos los profesionales médicos, así como distintas cartas para ser entregadas a los facultativos que tenían pacientes con este tratamiento prescrito en las cuales se indicaban el tipo de intervención según el Servicio de Farmacia a realizar.

En una segunda fase, los facultativos de atención primaria revisaron los distintos pacientes indicados por farmacia mediante el envío de cartas, durante los meses de junio a septiembre.

Por último, cuatro meses después del envío de dichas cartas (octubre 2016), en una tercera fase, se llevó a cabo la revisión del grado de aceptación de la intervención realizada. (Figura 1)

Las variables analizadas en el estudio fueron: datos demográficos, tratamiento con canagliflozina sola o en combinación con metformina, dosis media, factores de riesgo para amputación de los pacientes (amputaciones previas, enfermedad vascular periférica o neuropatía preexistente), complicaciones importantes en los miembros inferiores como úlceras cutáneas, osteomielitis o gangrena, y grado de aceptación de la intervención (aceptada y suspendido el fármaco, aceptada y monitorizado el paciente, aceptada y vigilancia del paciente o no hay actuaciones al respecto por parte del facultativo)

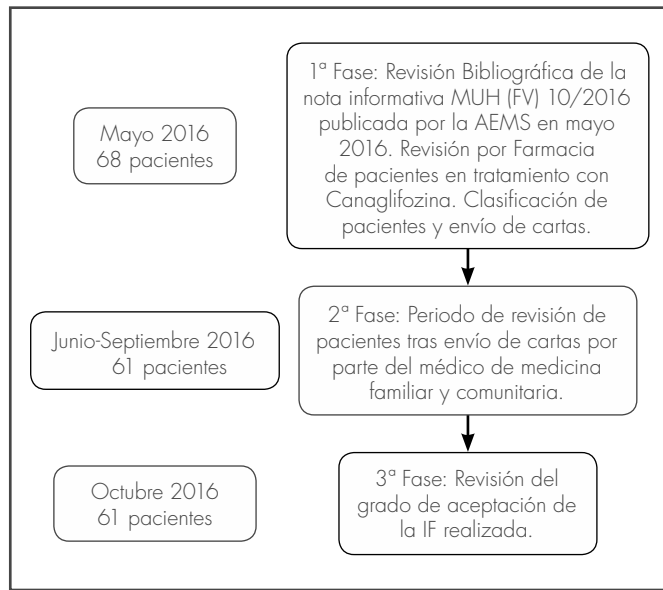


Figura 1. Esquema general del estudio.

La selección de pacientes, se realizó a través de la base de datos de facturación de recetas MicroStrategy®, pertenecientes al Servicio Andaluz de Salud. Este programa recoge los datos derivados de la prescripción y dispensación de medicamentos y productos sanitarios por parte de los diferentes profesionales sanitarios. La recogida de datos se hizo mediante consulta de la historia clínica electrónica DIRAYA-AP® y del sistema informatizado de prescripción electrónica Prescripciones 5®. Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico IBM SPSS Statistics® 20.0 para Windows (IBM Corp., Armonk, NY). Se realizó un análisis descriptivo mediante media y desviación típica, o bien, mediana y rango intercuartílico (en caso de asimetría) para variables cuantitativas, y mediante frecuencias y porcentajes para variables cualitativas.

Resultados

Se incluyeron un total de 68 pacientes al inicio del estudio en tratamiento con canaglifozina. En el período de identificación de pacientes, siete de ellos fueron excluidos por suspensión del fármaco en el momento de estudio o exitus del paciente, por lo que la población total sobre la que se evaluó la adecuación del tratamiento fue de 61 pacientes. La edad media de los 61 pacientes revisados por farmacia fue de 62,3 años (DE: 11,3). El 54,1% de los pacientes eran hombres.

La dosis media de canaglifozina fue de 89,3 mg (DE: 20,7), y la duración media del tratamiento a fecha del estudio fue de 4,7 meses (DE: 2,9) Un total de 59,0% de los pacientes estaba en tratamiento con canaglifozina sola, el resto tenía prescrito la asociación de canaglifozina con metformina.

Los factores de riesgo para la monitorización estaban presentes en seis pacientes: cuatro pacientes presentaban enfermedades vasculares, una neuropatía, y otro de ellos, enfermedad vascular y amputación previa.

Tan solo un paciente presentaba factores de riesgo para la suspensión del fármaco tras presentar amputaciones previas e infecciones relaciona-

das con la aparición de úlceras cutáneas. El resto de pacientes (n=54), eran pacientes sin factores de riesgo.

Tras la intervención farmacéutica (IF) (Tabla 1), del 9,8% (n=6) de paciente pendientes de monitorizar, a uno de ellos se le vigiló estrechamente el tratamiento en relación con su estado de hidratación y posible aparición de otros factores de riesgo y complicaciones. A un paciente se le suspendió el tratamiento, a un paciente se le monitorizó y en tres de ellos no se realizó ninguna intervención por parte del médico de familia. Por lo que tan solo se realizó la intervención propuesta en un único paciente.

La IF del paciente con factores de riesgo para suspender el tratamiento fue efectiva, ya que se le suspendió el tratamiento.

Del resto de pacientes (88,5%; n=54) a los que se envió la carta para vigilar el tratamiento y los factores de riesgo, de éstos, 29,6% (n=16) se le monitorizó el tratamiento, al 14,8% (n=8) se les suspendió y al 3,7% (n=2) se le vigiló estrechamente. En el resto de pacientes (51,8%; n=28) no se realizaron intervenciones médicas tras las indicaciones realizadas por el Servicio de Farmacia.

Sólo un 6,6% de las IF fueron realizadas por el médico correctamente como se indicaban.

Globalmente, los resultados que se obtuvieron, independientemente del tipo de intervención que se les proponía mediante la carta fueron: se actuó sobre el 49,2% (n=30) de los pacientes, (al 56,7% se les monitorizó, al 33,3% se le suspendió el tratamiento y al 10,0% se le vigiló estrechamente). En el 50,8% de los pacientes no se realizó ninguna actuación.

Discusión

Este estudio muestra que las estrategias dirigidas a la rápida adecuación de los tratamientos a las alertas de FV han sido efectivas, con un alto grado de aceptación por parte de los médicos especialistas en medicina familiar y comunitaria. Sin embargo, el tipo de intervención que se les proponía mediante la carta, no fue el esperado: en algunos casos, los médicos de atención primaria adoptaron otras medidas. Esto podría deberse a que a la hora de reevaluar el tratamiento y el historial del paciente, el médico encontrase indicios para adoptar esa medida y no la propuesta por el Servicio de Farmacia.

Son muchos los estudios que demuestran que las diferentes intervenciones, por parte del farmacéutico, para una mayor adecuación del tratamiento anti-diabético, los cuales permiten obtener mejores resultados en salud¹¹⁻¹³.

En nuestro ámbito no existen trabajos que hayan estudiado el grado de aceptación de las IF tras alertas de FV en fármacos relacionados con la diabetes, sin embargo, existen otros estudios como el realizado por Cantudo-Cuenca *et al.*, de intervenciones realizadas sobre el ranelato de estroncio tras alertas de FV en pacientes con osteoporosis, en el cual se muestra un alto grado de aceptación de estas IF, mayor que el encontrado en nuestro estudio, aunque puede existir un sesgo debido a que su población fue más amplia que la que investigamos nosotros¹⁴.

En relación con estudios realizados sobre IF en el ámbito de la diabetes, Vélez-Díaz-Pallarés *et al.* mostraron resultados semejantes en cuanto al grado de aceptación de éstas en pacientes con insuficiencia renal tratados con metformina¹⁵.

Como limitaciones, podemos destacar que la población de estudio es reducida. Esto puede explicarse porque la canaglifozina es un medicamento comercializado recientemente (abril 2015) y está sometido a un seguimiento adicional por cuestiones de seguridad.

Otra limitación del estudio, puede deberse a que su diseño no contó con la participación de los médicos de familia, lo que originó diferentes problemas de comunicación, como la escasa difusión de la nota informa-

Tabla 1. Tipo de actuación por parte del médico de medicina familiar y comunitaria tras IF realizada mediante el envío de los diferentes modelos de cartas

Tipo de actuación realizada por el médico especialista	Envío Carta 1 (Monitorizar) 9,8%(N=6)	Envío Carta 2 (Suspender) 1,6% (N=1)	Envío Carta 3 (Vigilar) 88,5%(N=54)	Total de pacientes 100% (N=61)
Monitorizar	16,7% (N=1)	100% (N=1)	29,6% (N=16)	297,95% (N=187)
Suspender	16,7% (N=1)	-	14,8% (N=8)	146,89% (N=9)
Vigilar	16,7% (N=1)	-	3,7% (N=2)	4,9% (N=34)
Ninguna actuación	50,0% (N=3)	-	51,9% (N=28)	50,8% (N=31)

tiva y las cartas por parte de los directores de las UGCs a los facultativos médicos indicando los pacientes en tratamiento con este fármaco. Esto pone de manifiesto, la necesidad de establecer vías de comunicación efectivas entre farmacéuticos y médicos.

Por otro lado, nos hemos encontrado con la limitación del escaso registro de información en el historial del paciente. Esto ha podido ocasionar que la IF propuesta y la finalmente llevada a cabo por el médico de familia hayan sido diferentes, al conocer éste la situación clínica real del paciente, que no estaba reflejada en su historial clínico.

Teniendo en cuenta la baja población de nuestro estudio, se podrían proponer estudios multicéntricos para un mayor poder estadístico. Además, se podrían realizar estudios de intervenciones de todos los inhibidores SGLT.

En conclusión, las IF mejoran la seguridad de los pacientes diabéticos tratados con canagliflozina, lo que contribuye a reducir el riesgo de amputaciones. La aceptación de las IF ha sido buena, aunque los médicos no realizaron la mejor intervención de acuerdo con la que se le recomendó. Debido a los resultados obtenidos, se debería proponer un nuevo envío de cartas a aquéllos de cada uno de los pacientes en tratamiento con este fármaco para una llevar a cabo una nueva revisión. Además sería aconsejable implementar actuaciones complementarias que mejoren los

resultados de los pacientes seleccionados para estrechar la vigilancia, así como sistemas de comunicación directos entre médicos y farmacéuticos y mejorar los sistemas de registros.

Aportación a la literatura científica

En el estudio CANVAS se ha detectado que canagliflozina incrementa el riesgo de amputaciones. Actualmente se desconoce si hay efecto de clase, por lo que no puede excluirse que dicho riesgo sea extensible a otros inhibidores de la SGLT-2.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha emitido una nota informativa de farmacovigilancia sobre canagliflozina.

Implicaciones de los resultados obtenidos

La falta de adecuación del tratamiento con canagliflozina es relativamente elevada.

Las intervenciones dirigidas a la revisión de pacientes en tratamiento con canagliflozina, en base a las alertas de farmacovigilancia, han sido efectivas, con un alto grado de aceptación por el médico de medicina familiar y comunitaria.

Bibliografía

- Sorriquer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2011;55(1):88-93.
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013. [Acceso: septiembre 2016]. Disponible en: http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf
- World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. [Acceso: septiembre 2016]. Disponible en: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/
- NICE. Clinical Guideline. Management of type 2 diabetes: Management of blood glucose. London: National Institute for Clinical Excellence; Actualización 2014.
- European Medicines Agency. Ficha Técnica de Invokana®. [Acceso: septiembre 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002649/WC500156456.pdf
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de canagliflozina (Invokana®). [Acceso: marzo 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-canagliflozina-invokana.pdf>
- Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Stein P, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)-A randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2013;166:217-23.
- Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Ways K, et al. Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, when used in conjunction with insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(3):403-11.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Canagliflozina: Posible incremento del riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores. Nota informativa MUH (FV), 10/2016. [Acceso: noviembre 2016]. Disponible en: www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH_FV_10-canagliflozina.htm
- Paulo Tardivo J, Baptista MS, Correa JA, Adami F, Silva Pinhal MA. Development of the Tardivo Algorithm to Predict Amputation Risk of Diabetic Foot. *PLoS ONE* 2015;10(8):e0135707.
- Rodríguez A, Pérez F, Iglesias A. Valoración del conocimiento/cumplimiento en un programa de seguimiento farmacoterapéutico en diabéticos tipo 2 en farmacia comunitaria: estudio aleatorizado. *Pharm Care Esp* 2006;8(1):2-8.
- Lazo Roblejo Y, Lores Delgado D, Zúñiga Moro A, Bermúdez Camps IB. Resultados preliminares de la implementación de un servicio de seguimiento farmacoterapéutico a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en la Farmacia Principal Municipal Santiago de Cuba. *Pharm Care Esp* 2011;13(2):57-65.
- Maidana GM, Lugo GB, Vera Z, Pérez S, Mastroianni PC. Evaluación de un programa de Atención Farmacéutica en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2. *Pharm Care Esp* 2016;18(1):3-15.
- Cantudo-Cuenca MR, Calvo-Cidoncha E, Robustillo-Cortés MA, Saborido-Cansino MC, Gómez-Estrella G, Sánchez-Pedrosa A. Adecuación de ranelato de estroncio tras alertas de farmacovigilancia en un área de gestión sanitaria. *Aten Primaria* 2016;48(1):49-53.
- Vélez-Díaz-Pallarés M, Cuesta-López I, Álvarez-Díaz A, Pérez-Menéndez-Conde C, Delgado-Silveria E, Bermejo-Vicedo T. Intervención farmacéutica en la prescripción de metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal. *Av Dibelat* 2014;30(1):17-22.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- Juanbeltz R, Pérez-Fernández MD, Tirapu B, Vera R, de la Cruz S, Sarobe MT.
- Complementary medicine use in cancer patients receiving intravenous antineoplastic treatment. *Farm Hosp.* 2017;41(5):589-600.
- Juanbeltz R, Pérez-Fernández MD, Tirapu B, Vera R, de la Cruz S, Sarobe MT.
- Uso de medicina complementaria en pacientes oncológicos sometidos a tratamiento quimioterápico intravenoso. *Farm Hosp.* 2017;41(5):589-600.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Complementary medicine use in cancer patients receiving intravenous antineoplastic treatment

Uso de medicina complementaria en pacientes oncológicos sometidos a tratamiento quimioterápico intravenoso

Regina Juanbeltz^{1,2,3}, María Dolores Pérez-Fernández¹, Bianka Tirapu⁴, Ruth Vera^{3,5}, Susana de la Cruz⁵, María Teresa Sarobe^{1,3}

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria, Complejo Hospitalario de Navarra. ²CIBER Epidemiología y Salud Pública. ³Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra-IdISNA. ⁴Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital García Orcoyen. ⁵Servicio de Oncología Médica, Complejo Hospitalario de Navarra. Spain.

Autor para correspondencia

Correo electrónico:
regina.juanbeltz.zurbano@navarra.es
(Regina Juanbeltz)

Recibido el 11 de abril de 2017;
aceptado el 8 de mayo de 2017.
DOI: 10.7399/fh.10805

Abstract

Objective: Complementary and alternative medicine (CAM) use has grown considerably, although there is little research on the topic in Spain. The aim of this study was to determine the prevalence of complementary medicine use in adult cancer patients at the same time as they were receiving conventional treatment in a Spanish referral cancer centre.

Method: An observational, descriptive, cross-sectional study was conducted in the Ambulatory Treatment Unit during 2 consecutive weeks in March 2015. Adult patients who were receiving intravenous chemotherapy were included. Study variables were obtained from a questionnaire and medical records.

Results: 316 patients were included. 32.3% of the patients reported complementary medicine use during this period and 89% were ingesting products by mouth, herbs and natural products being the most commonly used. 81% of patients started to use complementary medicine after diagnosis, and family/friends were the main source of information. 65% of the patients reported improvements, especially in their physical and psychological well-being. Significant predictors of CAM use were female gender ($P=0.028$), younger age ($P<0.001$), and secondary education ($P=0.009$).

Conclusions: A large proportion of cancer patients receiving intravenous chemotherapy also use complementary medicine, which they mainly take by mouth. Due to the risk of chemotherapy-CAM interactions, it is important for health-professionals to keep abreast of research on this issue, in order to provide advice on its potential benefits and risks.

Resumen

Objetivo: La popularidad de la medicina alternativa y complementaria entre los pacientes oncológicos ha incrementado, pero aún se dispone de poca información acerca de su empleo en España. El objetivo principal de este estudio fue determinar la prevalencia del uso de medicina complementaria en pacientes oncológicos adultos que reciben tratamiento en un centro autonómico español de referencia.

Método: Estudio observacional, descriptivo y transversal llevado a cabo en un Hospital de Día de oncología durante 2 semanas de marzo de 2015. Se incluyeron pacientes adultos que recibían tratamiento con quimioterapia intravenosa. Las variables del estudio se obtuvieron a través de un cuestionario y de la historia clínica.

Resultados: Fueron incluidos 316 pacientes; el 32,3% estaba usando algún tipo de medicina complementaria en ese momento, y el 89% de ellos lo hacía a base de una ingesta oral de sustancias, principalmente hierbas y productos naturales. El 81% de los pacientes inició la medicina complementaria tras el diagnóstico, siendo la fuente de información principal familiares/amigos. El 65% refirió sentir mejoría, principalmente bienestar físico y psíquico. Los predictores significativos de uso de MAC fueron: ser mujer ($p=0,028$), edad joven ($p<0,001$) y un nivel educativo medio ($p=0,009$).

Conclusiones: Una proporción importante de los pacientes oncológicos que reciben quimioterapia intravenosa usan simultáneamente medicina complementaria, y esta consiste principalmente en una ingesta oral de preparados. Debido al riesgo de interacción con el tratamiento, es importante la formación de los profesionales sanitarios en este ámbito, con el fin de poder aconsejar a los pacientes acerca de sus potenciales beneficios y riesgos.

KEYWORDS

Complementary therapies; Neoplasms; Antineoplastic agents; Medicinal plants; Homeopathy; Prevalence; Spain.

PALABRAS CLAVE

Medicina complementaria; Cáncer; Quimioterapia; Plantas medicinales; Homeopatía; Prevalencia; España.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introduction

The use of CAM among cancer patients is high and is also higher than its use in the general population^{1,2}. Most of the information on this topic has been provided by studies conducted in the United States, which show that up to 90% of these patients use complementary medicine³⁻⁵. However, there are few European studies on this topic. In 2005, a European study was conducted across 14 countries. It was found that the overall prevalence of CAM use among cancer patients was 35.9%. Spain had the fourth lowest consumption (29.8%)⁶.

CAM users are more likely to be younger, women, and married and to have a high educational level and annual income^{6,7}. CAM use is more common in patients with breast, lung, and gastrointestinal cancer^{8,9}. Dietary supplements, herbal remedies, homeopathic remedies, vitamins, and minerals are some of the most popular types of CAM used by these patients^{10,11}. These types of products are taken by mouth and therefore could affect the therapeutic safety of patients, as suggested by studies that have found interactions between a range of substances, mainly herbs, and chemotherapy^{12,13}.

In Spain, the prevalence of CAM use is unknown in patients diagnosed with cancer and, in particular, in those who continue treatment. This aspect is of particular interest because of the potential risk of interaction.

The main objective of this study was to determine the proportion of cancer patients who use complementary medicine while receiving intravenous chemotherapy prescribed according to usual clinical practice.

Secondary objectives were: to investigate the type and duration of CAM use, the sources of information used, the effect of CAM as perceived by patients, and to characterise the socio-demographic and clinical profile of CAM users.

Methods

Design and patients

An observational, descriptive, cross-sectional study was conducted in the ambulatory treatment unit of the reference hospital of the Autonomous Community of Navarre, Spain.

Patients referred for treatment during 2 consecutive weeks in March 2015 were invited to participate in the study. Inclusion criteria were: being at least 18 years, having a confirmed diagnosis of cancer, and receiving intravenous chemotherapy. The exclusion criterion was: language difficulties in the oral and written comprehension of the questionnaire.

The participants gave informed written consent in which they authorized access to their clinical history. They were also given an information sheet with a contact telephone number.

The variables studied were obtained through electronic medical records and a interviewer-guided questionnaire, which was completed in the treatment rooms. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and current Spanish legislation (ministerial order SAS/3470/2009 for observational studies). The protocol was assessed by the Clinical Research Ethics Committee of the Autonomous Community of Navarre and classified by the Spanish Medicines and Health Products Agency as a "Postauthorization Study with a design other than prospective follow-up" (Spanish acronym: EPA-OD).

Questionnaire

In the absence of a validated questionnaire, one was designed following a review of the literature and subsequently assessed by an oncologist, two

QUESTIONNAIRE ON COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE MEDICINE USE

All responses are voluntary and confidential.

Mark appropriate boxes with an "X".

Date of birth: Place of residence:

Gender:

Man	Woman
-----	-------

Marital status:

Single	Married	Partnered	Divorced	Widow/widower

Educational level:

Noneducated	Primary	Secondary	Baccalaureate	Intermediate/advanced vocational training	University

ARE YOU CURRENTLY using some complementary or alternative medicine apart from treatment from the ambulatory treatment unit?
Please indicate which (you can mark more than one)

None

Products taken by mouth:

Homeopathic remedies

Medicinal herbs

Vitamin and/or mineral complexes

"Natural" remedies: scorpion venom, shark cartilage, mistletoe, medicinal fungi, etc.

NAME OF THE PRODUCT USED (if you can remember):
.....

Other: yoga, osteopathy, acupuncture, electromagnetic fields, aromatherapy
.....

Please indicate when you began the use of alternative medicine:

BEFORE the cancer diagnosis

AFTER the cancer diagnosis

APPROXIMATE START DATE of complementary or alternative medicine:
.....

Please indicate the source of information on complementary medicine:

TV Magazines Radio Internet

Family/friends Physician Pharmacist

Other:

What was the effect of using complementary or alternative medicine?

No effect	Improvement	Adverse effects

If there was an improvement, please describe how it helped you:
.....
.....

If there was an adverse effect, please describe what it was:
.....
.....

I authorize the researcher to contact me by telephone if needed to obtain further information on my use of alternative medicine.
Telephone:

Thank you very much for your collaboration.

Figure 1. Questionnaire on complementary and alternative medicine use.

epidemiologists, and a clinical pharmacist (Figure 1). The questionnaire comprised 9 questions that collected the following information:

- Socio-demographic data: gender, age, place of residence, marital status, and educational level.
- Current CAM use: type of CAM used, beginning of CAM use (before or after cancer diagnosis), duration of CAM use, sources of information, and perceived results (no result, improvement, or adverse effects).

Based on whether the complementary medicine was taken by mouth or otherwise, the types of CAM were classified into two large groups: "Oral intake of some product" or "Other". If the patient marked the box "Oral intake", they were asked to identify the products as homeopathic remedies, herbs, vitamins and/or minerals, or natural remedies. Changes in diet and food were not considered as CAM, except for food marketed in the form of capsules and tablets, among others, and products from traditional Chinese medicine taken by the patient with therapeutic intent. If the patient marked the box "Other", they were asked to identify the approach (e.g., yoga, osteopathy, acupuncture, electromagnetic fields, etc). Both sections contained a free field for further comments. The last item requested a telephone number. If authorized by the participant, the researcher could call the patient to obtain more information on the type of CAM used.

Subsequently, the clinical data of the patients were collected using the electronic medical history system of the Navarre Health Service:

- Cancer diagnosis (type of tumour, stage, and time of diagnosis).
- Number of cancer treatment lines received.
- Surgery and/or radiotherapy as treatment.

Statistical analysis

All statistical analyses were conducted using the IBM SPSS V22.0 software package for Windows. A descriptive study was conducted using frequency and proportion analysis for qualitative variables (expressed as number and percentage), and position measurements for the quantitative variables age and duration of CAM use.

Simple logistic regression analysis was used to determine the potential predictors of CAM. We estimated the raw odds ratios (OR) and their 95% confidence intervals (95%CI).

Results

Participants

During the 2-week sampling period, 539 people attended the ambulatory cancer treatment unit for intravenous treatment. Of these patients, 58 (10.8%) did not receive treatment and therefore did not access the rooms in which the study was being conducted. A further 108 patients could not be contacted. At this point the initial sample comprised 373 patients.

However, 53 patients decided not to take part and 4 patients were excluded: 3 were excluded due to their inability to understand the questionnaire because of their lack of knowledge of the Spanish language, and 1 patient was excluded due to a psychiatric diagnosis.

Thus, the final sample comprised 316 patients (84.7% of the initial sample). Twelve patients (3.8%) were contacted by telephone to obtain further information.

Sociodemographic and clinical characteristics

The sociodemographic and clinical characteristics of the patients are shown in Table 1.

A total of 173 women (54.7%) participated in the study, and the mean age of the patients was 61 years (range, 24-85 years). Almost half of the participants lived in rural areas and almost three-quarters of the participants were married. In total, 16% had a university degree.

The most common diagnosis was breast cancer (32.3%), followed by colorectal and lung cancer. The median time elapsed since diagnosis was 12 months (range, 0-266 months). A total of 222 patients (70%) had undergone surgical intervention and 138 (44%) had received radiotherapy. Ten (3.2%) patients were participating in clinical trials at the time of their inclusion in the study.

CAM Use

The simultaneous use of CAM and conventional treatment with chemotherapy was reported by 102 patients (32.3%).

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of the patients

Variable	n	%
Gender		
Woman	173	54.7
Place of residence		
Urban	166	52.5
Rural	150	47.5
Marital status		
Single	47	14.9
Married	228	72.2
Partnered	9	2.8
Divorced	10	3.2
Widow/widower	21	6.6
Unknown	1	0.3
Age		
≤ 55 y	94	29.7
> 55 y	222	70.3
Educational level		
No education or primary	144	45.6
Secondary*	122	38.6
Higher†	50	15.8
Type of cancer		
Breast	102	32.3
Colorectal	80	25.3
Lung	44	13.9
Gynaecological	20	6.3
Head-neck	15	4.7
Gastric	11	3.5
Pancreatic	10	3.2
Other‡	32	10.2
Unknown	2	0.6
Cancer grade§		
I	34	10.8
II	42	13.3
III	37	11.7
IV	202	63.9
Unknown	1	0.3
No. treatment lines¶		
1	152	48.1
2-3	115	36.4
≥ 4	48	15.2
Unknown	1	0.3
Total	316	100

*Includes secondary education, intermediate or advanced vocational training, and baccalaureate.

†University education.

‡Tumours with a prevalence of less than 10 patients in the study sample.

§Cancer grade at the time of the study, based on the TNM classification of the "American Joint Committee on Cancer" (AJCC). Available at: <https://cancerstaging.org/>

¶Chemotherapy, immuno-oncological therapy, and hormonal therapy.

In total, 89% of the participants who used CAM took preparations by mouth. The most commonly ingested products were herbs (n = 60, 66%), followed by natural remedies (n = 35, 38.5%), vitamins/minerals (n = 32, 35.2%), and homeopathic remedies (n = 16, 17.6%).

A total of 51 different herbs were being used. The most commonly used herbs were turmeric (11.7%) followed by cat's claw (8.3%), liquorice (8.3%), thyme (8.3%), thistle (6.7%), melissa (6.7%), and echinacea (5%). A total of 33 different natural remedies were in use. Of these, the most common were medicinal fungi used in traditional Chinese medicine (14.3%), lactobacillus (14.3%), royal jelly (11.4%), propolis (11.4%), algae such as spirulina and blue-green algae (8.6%), saccharomyces (8.6%), radish (5.7%), black garlic (5.7%), and ginger (5.7%). The most common vitamin supplements used were vitamin C (50%), followed by B vitamins (31.3%), and vitamin E

(18.8%). The most common mineral salts used were zinc (21.9%), followed by magnesium (15.6%), bicarbonate (9.5%), and copper (9.4%). The most common homeopathic products used were Miracle Mineral Supplement (MMS; composition sodium chlorite, hemlock, and carnosinum), which was taken by 43.8% of the participants who used homeopathy, and Schussler's Salts (31.3%).

Of the total number of CAM users, 37 (36.3%) practiced "mind-body interventions", "manipulation and body-based methods", and/or "energy therapies". Of these practices, the most common were yoga, reiki, the application of electromagnetic fields, salt water baths, acupuncture, hyperthermia, and relaxation exercises.

In total, 81.4% of the CAM users started to use it after cancer diagnosis (Table 2). The median duration of use was 4.5 months (range, 0-180 months).

The most common sources of information about CAM were relatives or friends (Table 2). Four patients learned of CAM through a homeopath and 3 through herbalists.

A total of 64.7% of the CAM users perceived some kind of improvement with its use (Table 2). One adverse effect was reported, which was described as stomach acidity after taking a commercial preparation of echinacea and cat's claw. Of the patients who started using CAM after the cancer diagnosis, 52 (63%) reported that CAM was helping them in some way: 24 (29%) considered that CAM improved their physical and mental strength, 20 (24.1%) thought that it helped to alleviate the adverse effects of treatment, 14 (16.9%) believed that it helped to strengthen their immune system, and 2 (2.4%) considered that it helped them fight cancer.

Characteristics that influence CAM use

The potential predictors of CAM use in relation to sociodemographic and clinical characteristics are shown in Table 3. Female gender was positively associated with CAM use. Women were estimated to have 1.72 times (95%CI 1.06-2.80, $P = 0.028$) more risk of CAM use than men. Significant differences were found in CAM use by age. Taking age as a continuous variable, it was found that CAM use decreased per completed year (OR: 0.96; 95%CI 0.94-0.98; $P < .001$). The risk of CAM use in patients with secondary education was double that of patients with no or primary education (95%CI 1.19-3.38; $P = 0.009$).

Around half of the patients participating in clinical trials stated that they were using CAM at the time of the study. However, no statistical difference was found in CAM use between these patients and those not participating in trials (OR: 2.16; 95%CI 0.61-7.62).

Discussion

Little information is available on CAM use among people diagnosed with cancer in Spain. The present study provides preliminary information on the frequency of CAM use and the type of CAM used by patients receiving intravenous treatment. The justification of this study derives from the risk of interaction between CAM and conventional treatment.

The prevalence of CAM use found in this study was slightly higher than that referred by the only European multicentre study on CAM use in cancer patients for the overall Spanish population (29.8%)⁶. These data are in line with those of previous studies on CAM in the field of oncology. In 1998, a systematic review of 26 studies of cancer patients in 13 countries showed that the average prevalence of CAM use was 31%¹⁴. However, due to the growing popularity of CAM, higher rates of CAM use were to be expected in the present study. In fact, CAM use has been documented in 64% to 90% of cancer patients in the United States^{4,5} and close to 50% in Asian countries^{15,16,17}. This high prevalence may be related to the racial and cultural diversity of these countries, and the influence of Western and Eastern CAM practices. Studies have found high levels of CAM use in Europe, ranging from 45% to 51%^{9,18,19}. However, an Italian study in which only current CAM use was assessed, as the present study, found a prevalence of 14%²⁰.

Direct comparisons between the results of this study and previous studies should be made with caution, because of potential differences in sample type, sample size, methodology, and conceptualization (the definition and type of therapies considered as CAM). Due to staff shortages and time constraints, this study excluded patients being treated with oral chemotherapy, but included cancer patients receiving intravenous treatment. The special diets or juices that were included in other studies^{21,22} were not included as CAM. This study only included food when it was taken as commercially capsules, tablets, and so on, or traditional Chinese medicine products¹⁵. High-protein nutritional supplements were also excluded because they form part of the conventional health care of these patients. White, green, red, and black tea were not defined as CAM, given the difficulty involved in determining whether they were used with therapeutic intent. This aspect differs from other studies, which document the use of green tea as CAM^{4,5,6,15}. These limitations in the definition of CAM, and the fact that their current use alone was assessed, are possible causes of the lower prevalence found in the present study.

The most common type of CAM used by the participants were products taken by mouth, in contrast to practices related to the body or mind. The most commonly used substances were herbs, natural remedies, and vitamins/minerals, as has already been documented in other studies^{11,19,23}. This aspect reflects the attractiveness of "natural" therapies and remedies to patients, but it is precisely these substances that may involve the greatest risk⁶. In fact, pharmacokinetic interactions have been identified between certain herbs and natural products and chemotherapy: preclinical studies^{24,25} have found that garlic, ginseng, echinacea, and soy are CYP450 inhibitors. Thus, they can decrease the elimination of cytostatic drugs and increase their toxicity. In fact, garlic and echinacea were used by the study patients. Other substances used by the patients that interact with chemotherapeutic drugs were liquorice, reishi, radish, and ginger²⁶. The most commonly used vitamin supplement was vitamin C, which is known to interact with cancer drugs such as methotrexate or imatinib²⁷.

The majority of patients (81%) started CAM after cancer diagnosis. As found in other studies^{6,7}, the most important sources of information on CAM were word-of-mouth or relatives and friends, whereas patients only rarely consulted health professionals. It is clear that health care professionals need to increase their awareness and knowledge of CAM use, so that they can become the point of reference in the integral treatment of the patient. The hospital pharmacist can play an important role in this process, particularly in the analysis of potential interactions between conventional and complementary therapy. It would be useful to implement alert systems that include these products in pharmaceutical validation and dispensing software.

One-quarter of the patients using CAM claimed they did not feel any improvement with CAM but continued to use it. The concept of "hope" may be a fundamental reason for the use of CAM⁶. The beneficial aspects of CAM use more frequently reported by the patients were similar to the main reasons for CAM use found in other studies: to obtain a good level of general health, improve physical and emotional well-being, and boost the immune system^{6,7,28}. Although the questionnaire contained specific items on the effect of CAM, the improvements perceived by the patients could have been influenced by the effects of chemotherapy, given that both treatment modalities were used simultaneously.

Table 2. Answers regarding the use of Complementary Medicine

Variable	n	%
Beginning of CAM use (n=102)		
Before the diagnosis	16	15.6
After the diagnosis	83	81.4
NN/NR	3	3
Sources of information*		
Television	0	0
Magazines	2	2
Radio	1	1
Internet	9	8.8
Family/friends	70	68.6
Health care professionals†	8	7.8
Other	19	18.6
NN/NR	7	6.9
Perceived effect (n=102)		
None	27	26.5
Improvement	66	64.7
Adverse effects	1	1
NN/NR	8	7.8

* More than 1 source of information on Complementary Medicine may have been used.

† Medical staff, pharmacists, and nurses.

Abbreviations: NN/NR, not known/did not reply.

Table 3. Socio-demographic and clinical characteristics influencing CAM use

Variable	CAM use		OR (95%CI)*	P value
	NO n (%)	Yes n (%)		
Gender				
Man	106 (74.1)	37 (25.9)	(reference)	
Woman	108 (62.4)	65 (37.6)	1.72 (1.06-2.80)	0.028
Age				
≤ 55 y	50 (53.2)	44 (46.8)	(reference)	
> 55 y	164 (73.9)	58 (26.1)	0.40 (0.24-0.66)	<0.001
Place of residence				
Urban	117 (70.5)	49 (29.5)	(reference)	
Rural	97 (64.7)	53 (35.3)	1.31 (0.81-2.09)	0.270
Marital status				
Single	36 (76.6)	11 (23.4)	(reference)	
Married	148 (64.9)	80 (35.1)	1.77 (0.85-3.67)	0.125
Partnered	5 (55.6)	4 (44.4)	2.62 (0.60-11.48)	0.202
Divorced	7 (70.0)	3 (30.0)	1.40 (0.31-6.36)	0.661
Widow/widower	17 (81.0)	4 (19.0)	0.77 (0.21-2.77)	0.689
Educational level				
No/primary	107 (74.3)	37 (25.7)	(reference)	
Secondary [‡]	72 (59.0)	50 (41.0)	2.01 (1.19-3.38)	0.009
Higher [§]	35 (70.0)	15 (30.0)	1.24 (0.61-2.52)	0.554
Type of cancer				
Breast	68 (66.7)	34 (33.3)	(reference)	
Colorectal	55 (68.8)	25 (31.2)	0.91 (0.49-1.70)	0.766
Lung	31 (70.5)	13 (29.5)	0.84 (0.39-1.81)	0.653
Other	60 (66.7)	30 (33.3)	1.00 (0.55-1.82)	1.000
Time of diagnosis				
≤ 12 mo	107 (65.6)	56 (34.4)	(reference)	
13-35 mo	45 (62.5)	27 (37.5)	1.15 (0.64-2.04)	0.642
≥ 36 mo	62 (76.5)	19 (23.5)	0.59 (0.32-1.08)	0.084
Cancer grade				
IV	135 (66.8)	67 (33.2)	(reference)	
Other	79 (69.9)	34 (30.1)	0.87 (0.53-1.43)	0.574
Surgery [†]				
No	68 (73.1)	25 (26.9)	(reference)	
Yes	146 (65.8)	76 (34.2)	1.42 (0.83-2.42)	0.203
Radiotherapy [†]				
No	114 (64.4)	63 (35.6)	(reference)	
Yes	100 (72.5)	38 (27.5)	0.69 (0.42-1.12)	0.129
No. treatment lines				
1 line	104 (68.4)	48 (31.6)	(reference)	
>1 lines	110 (67.1)	54 (32.9)	1.06 (0.66-1.71)	0.798

* Raw odds ratio used to analyse the association between potential predictors and CAM use.

† The study included 315 patients who authorized access to their medical records.

‡ Includes secondary education, intermediate and advanced vocational training, and baccalaureate.

§ University education.

Abbreviations: CAM, complementary and alternative medicine.

Three variables were predictive of CAM use: female gender, young age, and secondary education. The first two variables have been identified as predictors by other studies^{6,29}. Increased CAM use has also been associated with patients with higher education^{6,8} and with advanced stages of the disease³⁰.

This study may have some limitations. On the one hand, patients were asked to indicate the type of CAM used by classifying it into a specific category in the questionnaire. Since it is common for patients to use more than 1 type of CAM, bias may have been present in relation to recall and knowledge of the type of CAM. In order to minimize this possibility, the patients who were unable to recall these details during the interview were contacted by telephone. A follow-up visit would have been useful to physically see the products used and thus classify them. However, due to time constraints, the researchers were unable to do so. On the other hand, the participation of two researchers in the interviews may have caused interviewer bias due to the effect that different

oral and body language may have on patient responses. In order to minimize this possibility, both interviewers participated in designing the questionnaire, and agreed on the criteria for the definition of CAM and its classification.

A significant number of the patients were using CAM at the same time as their conventional medical treatment. Given that CAM is mainly taken by mouth, there is a potential risk of CAM-chemotherapy interaction. As this aspect was not an objective of the present study the magnitude of this problem remains unknown. We believe that health care professionals need to become aware of the importance of investigating CAM use among patients and to be able to advise them. This study found a statistically significant association between CAM use and female gender, younger age, and secondary education. This finding could prove useful in identifying potential CAM users. Future studies could investigate both the use of CAM in groups of patients with a specific type of cancer and potential CAM-chemotherapy interactions.

Contribution to the scientific literature

The aim of this study was to determine the prevalence of complementary medicine use among cancer patients receiving medical treatment with chemotherapy. To the best of our knowledge, this is the first study to investigate this topic in Spain. Although the prevalence of use of complementary and alternative medicine (CAM) among such patients has been documented, most of this information comes from the United States. This study shows that one-third of the patients receiving intravenous chemotherapy in ambulatory treatment units were simultaneously using other types of treatment generally taken by mouth (89%). These treatments mainly comprised herbs and natural remedies. The diversity of products was high because of the large number of ingredients included in each preparation. The high number of patients taking CAM contrasts with the low number of patients (8%) who consulted

health professionals about complementary medicine. Significant predictors of CAM use were female gender, younger age, and secondary education.

Regardless of the position of health professionals toward complementary medicine, this study demonstrates that patients make use of such treatment due to the physical-emotional impact of a diagnosis of cancer and its treatment. Given the prevalence of use of complementary medicine and low number of consultations with healthcare professionals, it is clear that training in this field is needed such that the medical professional can provide advice on the effectiveness of complementary medicine and on any contraindications. The role of the hospital pharmacist is relevant during the patient interview and when reviewing possible interactions between the preparations used and chemotherapy in order to ensure its safety and efficacy.

Bibliography

- Mao JJ, Palmer CS, Healy KE, Desai K, Amsterdam J. Complementary and alternative medicine use among cancer survivors: a population-based study. *J Cancer Surviv.* 2011;5(1):8-17.
- Goldstein MS, Brown ER, Ballard-Barbash R, Morgenstern H, Bastani R, Lee J, et al. The use of complementary and alternative medicine among California adults with and without cancer. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2005;2(4):557-65.
- Yates JS, Mustian KM, Morrow GR, Gillies IJ, Padmanaban D, Atkins JN, et al. Prevalence of complementary and alternative medicine use in cancer patients during treatment. *Support Care Cancer.* 2005;13(10):806-11.
- Anderson JG, Taylor AG. Use of complementary therapies for cancer symptom management: results of the 2007 National Health Interview Survey. *J Altern Complement Med.* 2012;18(3):235-41.
- Rausch SM, Winegardner F, Kruk KM, Phatak V, Wahner-Roedler DL, Bauer B, et al. Complementary and alternative medicine: use and disclosure in radiation oncology community practice. *Support Care Cancer.* 2011;19(4):521-9.
- Molassiotis A, Fernandez-Ortega P, Pud D, Ozden G, Scott JA, Panteli V, et al. Prevalence of complementary and alternative medicine use in cancer patients during treatment. *Ann Oncol.* 2005;16(4):655-63.
- Helyer LK, Chin S, Chui BK, Fitzgerald B, Verma S, Rakovitch E, et al. The use of complementary and alternative medicines among patients with locally advanced breast cancer—a descriptive study. *BMC Cancer.* 2006;6:39.
- Garland SN, Valentine D, Desai K, Li S, Langer C, Evans T, et al. Complementary and alternative medicine: use and disclosure in radiation oncology community practice. *J Altern Complement Med.* 2013;19(11):876-81.
- Berretta M, Della Pepa C, Tralongo P, Fulvi A, Martellotta F, Lleshi A, et al. Prevalence of complementary and alternative medicine use in cancer patients during treatment. An Italian multicenter survey. *Oncotarget.* 2017;8(15):24401-14.
- Ernst E. Complementary cancer treatments: hope or hazard?. *Clin Oncol. (R Coll Radiol).* 1995;7(4):259-63.
- Huebner J, Micke O, Muecke R, Buentzel J, Prott FJ, Kleeberg U, et al. User rate of complementary and alternative medicine (CAM) of patients visiting a counseling facility for CAM of a German comprehensive cancer center. *Anticancer Res.* 2014;34(2):943-8.
- Block KI. Significance of natural product interactions in oncology. *Integr Cancer Ther.* 2013;12(1):4-6.
- Bossaer JB, Odle BL. Probable etoposide interaction with Echinacea. *J Diet Suppl.* 2012;9(2):90-5.
- Ernst E, Cassileth BR. The prevalence of complementary/alternative medicine in cancer: a systematic review. *Cancer.* 1998;83(4):777-82.
- Hyodo I, Amano N, Eguchi K, Narabayashi M, Imanishi J, Hirai M, et al. Prevalence of complementary and alternative medicine use in cancer patients during treatment. *J Clin Oncol.* 2005;23(12):2645-54.
- Nagashekhara M, Murthy V, Mruthyunjaya AT, Li Ann L. An Empirical Study on Traditional, Complementary and Alternative Medicine Usage among Malaysian Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(15):6237-41.
- Oyunchimeg B, Hwang JH, Ahmed M, Choi S, Han D. Complementary and alternative medicine use among patients with cancer in Mongolia: a National hospital survey. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17(1):858.
- Molassiotis A, Scott JA, Kearney N, Pud D, Magri M, Selvekerova S, et al. Prevalence of complementary and alternative medicine use in cancer patients during treatment. *Support Care Cancer.* 2006;14(3):260-7.
- Wortmann JK, Bremer A, Eich HT, Wortmann HP, Schuster A, Fuhner J, et al. Use of complementary and alternative medicine by patients with cancer: a cross-sectional study at different points of cancer care. *Ann Oncol.* 2016;33(7):858.
- Johannessen H, von Bornemann Hjelmberg J, Pasquarelli E, Fiorentini G, Di Costanzos F, Miccinesi G. Prevalence in the use of complementary medicine among cancer patients in Tuscany, Italy. *Tumori.* 2008;94(3):406-10.
- Perlman A, Lontok O, Huhmann M, Parrott JS, Simmons LA, Patrick-Miller L. Prevalence and correlates of postdiagnosis initiation of complementary and alternative medicine among patients at a comprehensive cancer center. *J Oncol Pract.* 2013;9(1):34-41.
- Pihlak R, Liivand R, Trelin O, Neissar H, Peterson I, Kivistik S, et al. Complementary medicine use among cancer patients receiving radiotherapy and chemotherapy: methods, sources of information and the need for counselling. *Eur J Cancer Care. (Engl).* 2014;23(2):249-54.
- Yarney J, Donkor A, Opoku SY, Yarney L, Agyeman-Duah I, Abakah AC, et al. Characteristics of users and implications for the use of complementary and alternative medicine in Ghanaian cancer patients undergoing radiotherapy and chemotherapy: a cross-sectional study. *BMC Complement Altern Med.* 2013;13:16.
- Hardy ML. Dietary supplement use in cancer care: help or harm. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2008;22(4):581-617.
- Lee CO. Herbs and cytotoxic drugs: recognizing and communicating potentially relevant interactions. *J Oncol Pract.* 2005;9(4):481-7.
- Arslan D, Tural D, Akar E. Herbal administration and interaction of cancer treatment. *J Altern Complement Med.* 2013;16(11):1466-76.
- Collado-Borrell R, Escudero-Vilaplana V, Romero-Jimenez R, Iglesias-Peinado I, Herranz-Alonso A, Sanjurjo-Saez M. Oral antineoplastic agent interactions with medicinal plants and food: an issue to take into account. *J Clin Oncol.* 2016;142(11):2319-30.
- Astin JA, Reilly C, Perkins C, Child WL, Susan GKBCF. Breast cancer patients' perspectives on and use of complementary and alternative medicine: a study by the Susan G. Komen Breast Cancer Foundation. *J Clin Oncol.* 2006;4(4):157-69.
- Bott J. An analysis of paper-based sources of information on complementary therapies. *Complement Ther Clin Pract.* 2007;13(1):53-62.
- Klafke N, Elliott JA, Wittert GA, Olver IN. Prevalence and predictors of complementary and alternative medicine (CAM) use by men in Australian cancer outpatient services. *Ann Oncol.* 2012;23(6):1571-8.

VERSIÓN ESPAÑOLA

Introducción

El uso de Medicina Alternativa y Complementaria (MAC) entre los pacientes oncológicos es elevado y superior al de la población general^{1,2}. La mayoría de la información procede de Estados Unidos, donde los estudios muestran un consumo de hasta el 90% en estos pacientes³⁻⁵. Sin embargo, disponemos de pocos datos en Europa. En el año 2005 se llevó a cabo un estudio europeo en el que participaron 14 países, con una prevalencia de empleo de MAC en pacientes oncológicos del 35,9%, siendo España el cuarto país de menor consumo (29,8%)⁶.

Se ha asociado el uso de MAC a pacientes jóvenes, mujeres, casadas, con alto nivel educativo e ingresos anuales⁶⁻⁷. En cuanto al tipo de diagnóstico, es más habitual en pacientes con cáncer de mama, pulmón y gastrointestinal^{8,9}. Algunos de los tipos de MAC más populares entre estos pacientes son los suplementos dietéticos, productos de herboristería, homeopatía, vitaminas y minerales¹⁰⁻¹¹. Todas ellas son prácticas de MAC que suponen la ingesta oral de ciertos productos, y podrían por ello afectar a la seguridad terapéutica de los pacientes, ya que se han descrito interacciones entre ciertas sustancias, principalmente plantas, y la quimioterapia¹²⁻¹³.

En nuestro medio se desconoce la prevalencia de empleo de MAC en los pacientes diagnosticados de cáncer y, en concreto, en aquellos que siguen tratamiento, en los que resulta de especial interés por el riesgo de interacción que puede existir.

El objetivo principal de este estudio es determinar la proporción de pacientes oncológicos que utilizan medicina complementaria al tratamiento antineoplásico intravenoso prescrito de acuerdo a la práctica clínica habitual.

Los objetivos secundarios planteados son: analizar el tipo y tiempo de empleo de MAC, las fuentes de información empleadas, conocer los resultados percibidos por los pacientes acerca de los tratamientos complementarios, y realizar una caracterización socio-demográfica y clínica de la población consumidora de MAC.

Métodos

Diseño y pacientes

Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo y transversal, en el Hospital de Día de Oncología del centro de referencia de la Comunidad Autónoma de Navarra.

Se invitó a participar en el estudio a los pacientes citados a tratamiento durante dos semanas consecutivas de marzo de 2015. Los criterios de inclusión fueron: tener 18 años o más, un diagnóstico de cáncer confirmado y estar recibiendo tratamiento antineoplásico intravenoso en ese momento. Se excluyeron aquellos pacientes que presentaban dificultades lingüísticas tanto en la comprensión oral como escrita del cuestionario.

Se solicitó la firma del consentimiento informado por escrito a los participantes, en la que autorizaban el acceso a la Historia Clínica, y se les entregó una Hoja de Información con un teléfono de contacto.

Las variables estudiadas se obtuvieron mediante un cuestionario guiado por entrevista a pacientes, que se cumplimentaba en las salas de tratamiento, y la Historia Clínica Informatizada. El estudio se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki así como con la legislación vigente en España (orden ministerial SAS/3470/2009, de estudios observacionales). El protocolo fue evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de la Comunidad Autónoma y clasificado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios como un "Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo" (EPA-OD).

Cuestionario

Debido a que no existe un cuestionario validado, se diseñó tras una revisión de la literatura y fue evaluado por un oncólogo, dos epidemiólogos y un farmacéutico clínico (Figura 1). Constaba de 9 preguntas y recogía la siguiente información:

- Datos socio-demográficos: sexo, edad, lugar de residencia, estado civil y nivel de estudios.

- Preguntas sobre el empleo actual de MAC: tipo de MAC utilizada, momento de inicio de MAC (previo o posterior al diagnóstico oncológico), tiempo consumiendo MAC, fuentes de información y resultados percibidos (ningún resultado, mejoría o efectos adversos).

Los tipos de MAC se englobaron en dos grandes grupos, basándose en si la medicina complementaria suponía ingerir algún producto o no: "Ingesta oral de algún producto" u "Otros". Si marcaban la casilla "Ingesta oral", se pedía que identificasen si se trataba de productos homeopáticos, hierbas, vitaminas y/o minerales o terapias naturales. No se consideraron como MAC los cambios en la dieta ni los alimentos, a excepción de los formulados comercialmente como cápsulas, comprimidos, etc. y los productos de la medicina tradicional china, que fuesen tomados por el paciente con intención terapéutica. En el caso de rellenar la casilla "Otros", se solicitaba que escribiesen de qué se trataba (por ejemplo yoga, osteopatía, acupuntura, campos electromagnéticos, etc.) En ambos apartados, había un campo libre para poder hacer cualquier aclaración. El último ítem del cuestionario solicitaba un número de teléfono para que, en caso de autorización, el investigador pudiese ampliar la información acerca del tipo de MAC empleada.

Posteriormente, se recogieron datos clínicos de los pacientes mediante la plataforma de Historia Clínica Informatizada del Servicio Navarro de Salud:

- Diagnóstico oncológico (tipo de tumor, estadio y momento del diagnóstico).
- Número de líneas de tratamiento oncológico recibidas.
- Cirugía y/o Radioterapia como tratamiento del proceso.

Análisis Estadístico

Se empleó el programa IBM SPSS v22 de Windows para realizar el análisis estadístico. Se llevó a cabo un estudio descriptivo mediante análisis de frecuencias y proporciones (Nº, %) para las variables cualitativas, y medidas de posición para las variables cuantitativas edad y tiempo de consumo de MAC.

Se analizaron los potenciales predictores de uso de MAC mediante regresión logística simple. Se estimaron OR crudas y su intervalo de confianza al 95%.

Resultados

Participantes

Durante las dos semanas de muestreo, 539 personas fueron citadas en el Hospital de Día de Oncología para recibir tratamiento intravenoso. No se administró a 58 de ellas (10,8%), de modo que no accedieron a las salas en las que se estaba realizando el estudio, y a 108 personas no se les pudo localizar. Por lo tanto, el estudio se propuso a un total de 373 pacientes.

Hubo 53 personas que libremente decidieron no ser incluidas y otras 4 cumplían criterios de exclusión, debido a la imposibilidad de comprensión del cuestionario por desconocimiento del idioma en tres pacientes y por diagnóstico psiquiátrico en otro caso.

La muestra de este estudio se compone de 316 personas, lo que representa el 84,7% de los pacientes a los que se les propuso. Fue necesario realizar llamadas telefónicas para ampliar la información en 12 (3,8%) casos.

Características sociodemográficas y clínicas

Las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes se presentan en la Tabla 1.

Un total de 173 mujeres (54,7%) participaron en el estudio, y la edad media de los pacientes fue 61 años (24-85). Cerca de la mitad vivía en zona rural y casi tres cuartas partes de la población estaban casados. El 16% poseía titulación Universitaria.

El diagnóstico oncológico más frecuente fue cáncer de mama (32,3%), seguido de colorrectal y pulmón. La mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad fue 12 meses (rango 0-266 meses). Un

CUESTIONARIO SOBRE PRÁCTICAS DE MEDICINA ALTERNATIVA Y COMPLEMENTARIA

Se le solicita que responda de forma voluntaria y confidencial a esta encuesta.
 Marque con una "X" la casilla que considere oportuno.

Fecha de nacimiento: Lugar de residencia:

Sexo:

Varón	Mujer
-------	-------

Estado civil:

Soltero/a	Casado/a	Pareja de hecho	Divorciado/a	Viudo/a

Nivel de estudios:

Sin estudios	Primaria	Secundaria	Bachillerato	Grado medio/superior	Universitarios

¿ACTUALMENTE utiliza alguna medicina alternativa o complementaria aparte del tratamiento que recibe en este Servicio de Hospital de Día?
 Por favor, indique cuál (puede marcar más de una)

Ninguna

Ingesta oral de algún producto:

Homeopatía

Hierbas medicinales

Complejos vitamínicos y/o minerales

Ingesta de terapias "naturales": veneno de escorpión, cartilago de tiburón, muérdago, hongos terapéuticos, etc.

NOMBRE DE LOS PRODUCTOS QUE UTILIZA (si lo recuerda):

Otros: yoga, osteopatía, acupuntura, campos electromagnéticos, aromaterapia

En su caso, indique cuándo inició el consumo de medicina alternativa:

ANTES del diagnóstico de mi enfermedad oncológica

A RAÍZ del diagnóstico de mi enfermedad oncológica

FECHA APROXIMADA del inicio de medicina alternativa o complementaria:

En su caso, indique cuál es la fuente que le ha permitido obtener información sobre ésta medicina complementaria:

TV Revistas Radio Internet

Familiares/amigos Médico Farmacéutico

Otros:

¿Cuál ha sido el resultado que usted ha obtenido con esta/s medicinas alternativas o complementarias?

Ningún resultado	Mejoría	Efectos adversos

Y en caso de haber notado mejoría, indique en qué aspectos le ha ayudado:

En caso de haberle causado algún efecto adverso, por favor, indique cuál ha sido:

Autorizo a que un investigador del estudio me llame por teléfono en caso de necesitar ampliar la información sobre el uso de medicina alternativa.
 Teléfono:

Muchas gracias por su colaboración.

Figura 1. Cuestionario sobre prácticas de medicina alternativa y complementaria.

total de 222 pacientes (70%) habían sido operados para tratar su tumor, y 138 (44%) habían recibido radioterapia. Hubo 10 (3,2%) pacientes que participaban en ensayos clínicos en el momento de su inclusión en el estudio.

Uso de MAC

El uso simultáneo de MAC y el tratamiento convencional con quimioterapia fue referido por 102 pacientes (32,3%).

El 89% de las personas que empleaban MAC tomaban oralmente algún preparado. Los tipos de productos ingeridos con más frecuencia fueron plantas (n=60, 66%), seguido de terapias naturales (n=35, 38,5%), vitaminas/minerales (n=32, 35,2%) y homeopatía (n=16, 17,6%), respectivamente.

Se contabilizaron 51 plantas diferentes. El 11,7% de los pacientes que tomaban plantas empleaba cúrcuma, que fue la más frecuente seguido de uña de gato (8,3%), regaliz (8,3%), tomillo (8,3%), cardo mariano (6,7%), melisa (6,7%) y equinácea (5%). En el caso de terapias naturales, se contabilizaron 33 diferentes, siendo las más comunes hongos terapéuticos procedentes de la medicina tradicional china (14,3%), *Lactobacillus* (14,3%), jalea real (11,4%), propóleo (11,4%), algas como spirulina y blue-green (8,6%), *Sacharomyces* (8,6%), rábano (5,7%), ajo negro (5,7%) y jengibre (5,7%). De los pacientes que empleaban suplementos vitamínicos, el 50% usaba vitamina C, seguido de vitaminas del grupo B (31,3%) y vitamina E (18,8%). En cuanto a sales minerales, el zinc era empleado por el 21,9% de los pacientes que las tomaban, seguido de magnesio (15,6%), bicarbonato (9,5%) y cobre (9,4%). Los productos homeopáticos más comunes fueron el

Suplemento Mineral Milagroso (MMS), consistente en clorito sódico, cicuta y *carcinosinum*, que era utilizado por el 43,8% que usaba homeopatía, y las Sales de Schussler (31,3%).

Del total de pacientes que afirmaron utilizar MAC, 37 (36,3%) practicaban alguna terapia relacionada con la "medicina de la mente y el cuerpo", "prácticas de manipulación y basadas en el cuerpo" y/o "medicina sobre energía". Entre éstas prácticas predominaron el yoga, reiki, aplicación de campos electromagnéticos, baños de agua con sal, acupuntura, hipertermia y ejercicios de relajación.

El 81,4% de los pacientes que empleaban MAC había comenzado a utilizarla tras el diagnóstico de la enfermedad (Tabla 2), siendo la mediana de tiempo de uso de 4,5 meses (0-180 meses).

El principal modo en el que conocieron la existencia de MAC (Tabla 2), fue través de familiares o amigos. Hubo 4 pacientes que indicaron conocer los productos a través de un Homeópata y 3 a través de Herboristería.

En relación a los resultados percibidos acerca de la MAC (Tabla 2), el 64,7% de las personas que la utilizaban afirmaron experimentar algún tipo de beneficio con la misma. Se indicó un efecto adverso, descrito como acidez de estómago tras la ingesta de un preparado comercial de equinácea y uña de gato. Analizando exclusivamente los pacientes que comenzaron a usar MAC a raíz del diagnóstico oncológico, 52 (63%) referían que la MAC les estaba ayudando en algún aspecto: 24 (29%) consideraban que les aportaba fortaleza física y psíquica, 20 (24,1%) que les ayudaba a paliar los efectos secundarios del tratamiento, 14 (16,9%) que estaba contribuyendo a fortalecer el sistema inmunitario y 2 (2,4%) a luchar contra el cáncer.

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes

Variable	n	%
Sexo		
Mujer	173	54,7
Lugar de residencia		
Urbano	166	52,5
Rural	150	47,5
Estado civil		
Soltero/a	47	14,9
Casado/a	228	72,2
Pareja de hecho	9	2,8
Divorciado/a	10	3,2
Viudo/a	21	6,6
Desconocido	1	0,3
Edad		
≤ 55 años	94	29,7
> 55 años	222	70,3
Nivel educativo		
Sin estudios o básicos	144	45,6
Estudios Medios*	122	38,6
Estudios Superiores†	50	15,8
Tipo de cáncer		
Mama	102	32,3
Colorrectal	80	25,3
Pulmón	44	13,9
Ginecológico	20	6,3
Cabeza-cuello	15	4,7
Gástrico	11	3,5
Páncreas	10	3,2
Otros‡	32	10,2
Desconocido	2	0,6
Estadio enfermedad§		
I	34	10,8
II	42	13,3
III	37	11,7
IV	202	63,9
Desconocido	1	0,3
Nº líneas tratamiento¶		
1	152	48,1
2-3	115	36,4
≥ 4	48	15,2
Desconocido	1	0,3
Total	316	100

*Se incluyen estudios de Secundaria, Grado Formativo Medio/Superior y Bachillerato.

† Estudios Universitarios.

‡ Tumores con una prevalencia inferior a 10 pacientes en la muestra a estudio.

§ Estadio en el momento de inclusión en el estudio. Basado en la clasificación TNM del "American Joint Committee on Cancer" (AJCC). Disponible en: <https://cancerstaging.org/>

¶ Tratamiento quimioterápico, inmuno-oncológico y hormonal.

Características que influyen en el empleo de MAC

En la Tabla 3 se describen los potenciales predictores de uso de MAC teniendo en cuenta las características sociodemográficas y clínicas estudiadas. El sexo femenino se asoció de manera positiva con el uso de MAC, de manera que se estimó que las mujeres tenían 1,72 veces (IC95% 1,06-2,80; $p=0,028$) más riesgo de usar MAC que los hombres. La edad también mostró diferencias significativas en el uso de MAC. Teniendo en cuenta la edad como variable continua, ésta mostró un consumo decreciente de MAC por año cumplido (OR: 0,96 IC95% 0,94-0,98; $p<0,001$). El riesgo de empleo de MAC fue doble en los pacientes con estudios medios respecto a los que carecían de estudios o tenían estudios básicos (IC95% 1,19-3,38; $p=0,009$).

Tabla 2. Respuestas relativas al uso de Medicina Complementaria

Variable	n	%
Momento de inicio (n=102)		
Antes de enfermedad	16	15,6
A raíz de enfermedad	83	81,4
NS/NC	3	3
Fuentes de información*		
Televisión	0	0
Revistas	2	2
Radio	1	1
Internet	9	8,8
Familia/amigos	70	68,6
Profesionales sanitarios†	8	7,8
Otros	19	18,6
NS/NC	7	6,9
Resultado percibido (n=102)		
Ninguno	27	26,5
Mejoría	66	64,7
Efectos adversos	1	1
NS/NC	8	7,8

*Más de una fuente de información sobre Medicina Complementaria pudo ser empleada.

† Personal médico, farmacéutico y enfermería.

Abreviaturas: NS/NC, no sabe o no contesta.

La mitad de los pacientes que formaban parte de ensayos clínicos afirmaron utilizar MAC en el momento del estudio, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en el uso de MAC respecto a los pacientes que no participaban en ensayos (OR: 2,16 IC95% 0,61-7,62).

Discusión

Se dispone de poca información acerca del uso de MAC entre las personas diagnosticadas de cáncer en España. El trabajo actual aporta una evidencia inicial acerca de la frecuencia de empleo de éstas medicinas complementarias y los tipos de prácticas utilizadas. En concreto, lo hace en aquellos pacientes que reciben tratamiento intravenoso, en los que puede existir riesgo de interacción entre la MAC y el mismo.

La prevalencia de consumo de MAC en esta población fue ligeramente superior a la referida para la población global española (29,8%), en el único estudio multicéntrico europeo sobre MAC en pacientes oncológicos que existe hasta la actualidad⁶. Son datos consistentes con resultados previos de estudios realizados sobre MAC en el campo de la oncología. En el año 1998 se llevó a cabo una revisión sistemática de 26 trabajos con pacientes oncológicos en 13 países, y mostró una media de consumo del 31%⁴. Sin embargo, debido a la creciente popularidad de la MAC se podía esperar obtener tasas de consumo superiores en este trabajo. De hecho, en población norteamericana se han documentado cifras de empleo de MAC del 64-90% en pacientes oncológicos^{4,5}, y en países asiáticos son cercanas al 50%^{15,16,17}. Estas elevadas cifras de prevalencia pueden relacionarse con la diversidad racial y cultural presente en estos países, y verse influenciadas tanto por las prácticas de MAC occidentales como orientales. A nivel europeo, también se han encontrado cifras elevadas de uso de MAC, entre el 45-51%^{2,18,19}. Sin embargo, en un estudio italiano que preguntaba exclusivamente por el uso actual de MAC, al igual que en nuestro caso, la cifra descendía al 14%²⁰.

La comparación directa de los resultados de este trabajo con estudios previos debe hacerse con precaución, ya que pueden existir diferencias en el tipo y tamaño de muestra, metodológicas, y conceptuales (definición y tipo de terapias consideradas como MAC). En este estudio no se incluyeron a los pacientes oncológicos que no estaban siendo tratados ni a los que seguían tratamiento con quimioterapia oral, por motivos de limitación de personal y temporal. No se incluyeron como MAC las dietas especiales ni zumos especiales contemplados por otros autores^{21,22}, considerándose sólo aquellos alimentos formulados comercialmente como cápsulas, comprimidos, etc. o productos de la medicina tradicional china¹⁵. Tampoco

Tabla 3. Características socio-demográficas y clínicas influyentes en el uso de MAC

Variable	Consumo MAC		OR (IC 95%)*	P valor
	NO n (%)	SI n (%)		
Sexo				
Varón	106 (74,1)	37 (25,9)	(referencia)	
Mujer	108 (62,4)	65 (37,6)	1,72 (1,06-2,80)	0,028
Edad				
≤ 55 años	50 (53,2)	44 (46,8)	(referencia)	
> 55 años	164 (73,9)	58 (26,1)	0,40 (0,24-0,66)	<0,001
Lugar de residencia				
Urbano	117 (70,5)	49 (29,5)	(referencia)	
Rural	97 (64,7)	53 (35,3)	1,31 (0,81-2,09)	0,270
Estado civil†				
Soltero/a	36 (76,6)	11 (23,4)	(referencia)	
Casado/a	148 (64,9)	80 (35,1)	1,77 (0,85-3,67)	0,125
Pareja de hecho	5 (55,6)	4 (44,4)	2,62 (0,60-11,48)	0,202
Divorciado/a	7 (70,0)	3 (30,0)	1,40 (0,31-6,36)	0,661
Viudo/a	17 (81,0)	4 (19,0)	0,77 (0,21-2,77)	0,689
Nivel educativo				
Sin estudios o básicos	107 (74,3)	37 (25,7)	(referencia)	
Estudios medios‡	72 (59,0)	50 (41,0)	2,01 (1,19-3,38)	0,009
Estudios superiores§	35 (70,0)	15 (30,0)	1,24 (0,61-2,52)	0,554
Tipo de tumor				
Mama	68 (66,7)	34 (33,3)	(referencia)	
Colorrectal	55 (68,8)	25 (31,2)	0,91 (0,49-1,70)	0,766
Pulmón	31 (70,5)	13 (29,5)	0,84 (0,39-1,81)	0,653
Resto	60 (66,7)	30 (33,3)	1,00 (0,55-1,82)	1,000
Tiempo diagnóstico				
≤ 12 meses	107 (65,6)	56 (34,4)	(referencia)	
13-35 meses	45 (62,5)	27 (37,5)	1,15 (0,64-2,04)	0,642
≥ 36 meses	62 (76,5)	19 (23,5)	0,59 (0,32-1,08)	0,084
Estadio oncológico				
IV	135 (66,8)	67 (33,2)	(referencia)	
Resto	79 (69,9)	34 (30,1)	0,87 (0,53-1,43)	0,574
Cirugía†				
No	68 (73,1)	25 (26,9)	(referencia)	
Sí	146 (65,8)	76 (34,2)	1,42 (0,83-2,42)	0,203
Radioterapia†				
No	114 (64,4)	63 (35,6)	(referencia)	
Sí	100 (72,5)	38 (27,5)	0,69 (0,42-1,12)	0,129
N° líneas tratamiento				
1 línea	104 (68,4)	48 (31,6)	(referencia)	
> 1 línea	110 (67,1)	54 (32,9)	1,06 (0,66-1,71)	0,798

* Odds ratio cruda para estudiar la asociación entre predictores de interés y uso de MAC.

† Incluidos en el análisis 315 pacientes que autorizaron el acceso a su Historia Clínica.

‡ Se incluyen estudios de Secundaria, Grado Formativo Medio/Superior y Bachillerato.

§ Estudios Universitarios.

Abreviaturas: MAC, medicina alternativa y complementaria.

se tuvieron en cuenta los batidos hiperproteicos, ya que forman parte del cuidado médico habitual de estos pacientes. En cuanto a las plantas consideradas, cabe señalar que no se definieron como MAC el té blanco, té verde, té rojo y té negro, ante la dificultad que suponía identificar si su uso tenía una intención terapéutica. Esto se diferencia de otros estudios, en los que se documenta el uso de té verde como MAC^{4,5,6,15}. Estas limitaciones en la definición de MAC, y el hecho de evaluar exclusivamente su uso en el momento actual, son posibles causas de la menor prevalencia encontrada en el presente estudio.

Los tipos de MAC más utilizados en la muestra suponían un consumo oral de productos, frente a la realización de prácticas relacionadas con el cuerpo o la mente. Las sustancias más empleadas fueron plantas, terapias naturales y vitaminas/minerales, como ya se ha documentado en otros

estudios^{11,19,23}. Este aspecto refleja el atractivo que tienen las terapias y remedios "naturales" para los pacientes, pero son precisamente estas sustancias las que entrañan mayor riesgo⁶. De hecho, han sido identificadas interacciones farmacocinéticas entre ciertas hierbas y productos naturales con la quimioterapia: el ajo, ginseng, equinácea y la soja son inhibidores del CYP450 en estudios preclínicos^{24,25}, por lo que pueden disminuir la eliminación de los fármacos citostáticos e incrementar como consecuencia su toxicidad. Precisamente el ajo y la equinácea fueron productos utilizados por los pacientes del estudio. Otras sustancias utilizadas y que interactúan con fármacos quimioterápicos son: regaliz, reishi, rábano y jengibre²⁶. La suplementación vitamínica más frecuente fue la vitamina C, para la que se han descrito interacciones con agentes antineoplásicos como metotrexato o imatinib²⁷.

La mayoría de pacientes (81%) comenzaron la MAC tras el diagnóstico oncológico. Sin embargo, el boca a boca de familiares y amigos parece ser la fuente más importante, al igual que en otros estudios^{6,7}, siendo la consulta al profesional sanitario poco frecuente. Se hace patente la necesidad de concienciación y formación de los profesionales sanitarios en el uso de MAC, para que puedan llegar a ser el referente en el tratamiento integral del paciente. En este aspecto el farmacéutico hospitalario puede desarrollar una labor importante, especialmente en el análisis de interacciones potenciales entre el tratamiento convencional y complementario. Podría ser de utilidad la implantación de sistemas de alerta que contemplen estos productos en los programas informáticos de validación y dispensación farmacéutica.

Una cuarta parte de los pacientes que usaban MAC afirmaba no sentir ninguna mejoría con la misma. A pesar de ello, seguían empleándola; quizá el concepto de "esperanza" pueda ser fundamental en la razón que contribuya al uso de MAC⁶. Los aspectos beneficiosos más indicados por los pacientes guardan relación con las principales razones que motivan a usar MAC en otros estudios: otorgar buen estado de salud general, bienestar físico y emocional y fortalecer el sistema inmunitario^{6,7,28}. A pesar de que en el cuestionario se preguntaba específicamente por los resultados obtenidos con la MAC, la mejoría percibida por los pacientes podría estar influenciada por los efectos del tratamiento, debido a que la MAC se empleaba a la vez que la quimioterapia.

Hubo tres variables predictoras del uso de MAC: ser mujer, ser joven y tener estudios medios. Las dos primeras se han identificado en otros trabajos^{6,29}. Sin embargo, también se ha asociado el mayor empleo de MAC a pacientes con estudios superiores^{6,8} y a estadios avanzados de la enfermedad³⁰.

En este estudio pudo haber ciertas limitaciones. A los pacientes se les solicitaba indicar en el cuestionario el tipo de MAC que empleaban, clasificándolo en una determinada categoría. Puesto que es frecuente que los pacientes utilicen más de un tipo de MAC, puede haber sesgos en relación al recuerdo y al conocimiento del tipo de MAC. Con la intención de minimizarlo, se llevaron a cabo llamadas telefónicas a pacientes que no eran capaces de recordarlo en el momento de la entrevista. Hubiera sido interesante hacer una visita de seguimiento presencial para ver físicamente los productos utilizados y poder categorizarlos. Debido a un problema temporal, no fue posible hacerlo en este estudio. Por otro lado, la participación de dos investigadores en las entrevistas a pacientes implica que pueda haber sesgo del entrevistador, debido a la influencia que pueda tener el diferente modo de comunicación oral y corporal sobre las respuestas del paciente. Para minimizarlo ambos entrevistadores participaron en el diseño del cuestionario, y consensuaron criterios en la definición de MAC y su clasificación.

Un número importante de pacientes en este estudio usaron MAC al mismo tiempo que el tratamiento médico habitual. Debido a que la MAC

se basaba fundamentalmente en una ingesta oral de sustancias, existe un riesgo potencial de interacción con la quimioterapia. Al no ser un objetivo del presente estudio, desconocemos la magnitud de este problema. Consideramos necesario concienciar a los profesionales sanitarios sobre la importancia de indagar sobre el empleo de MAC entre los pacientes y poder aconsejarles sobre ello. De acuerdo a este estudio, las mujeres, los jóvenes y las personas con estudios medios son los que más emplean MAC de manera estadísticamente significativa, lo cual puede resultar de ayuda para identificar al potencial usuario de la misma. Sería interesante realizar futuros trabajos para estudiar el uso de MAC en grupos de pacientes con un tipo de cáncer concreto, e indagar en las posibles interacciones entre la MAC y la quimioterapia.

Aportación a la literatura científica

Este es el primer estudio realizado en España, según nuestro conocimiento, que analiza la frecuencia de uso de medicina complementaria entre los pacientes oncológicos que reciben tratamiento médico con quimioterapia. Se ha documentado un uso frecuente de medicina alternativa y complementaria entre estos pacientes, pero la mayoría de la información procede de países norteamericanos. En este trabajo se observa que un tercio de los pacientes que acuden a Hospital de Día a recibir quimioterapia intravenosa emplean simultáneamente otro tipo de prácticas, en su mayoría a base de ingesta de sustancias (89%), sobre todo plantas y terapias naturales. La diversidad de este tipo de productos fue importante, por el elevado contenido de componentes diferentes en un mismo preparado. Este aspecto contrasta con la escasa consulta al profesional sanitario acerca de la medicina complementaria, ya que solo el 8% de los pacientes refirió haber obtenido información a partir del mismo. Los factores que se asociaron al uso de medicina complementaria fueron el sexo (mujer), la edad y el nivel educativo (estudios medios).

Independientemente del posicionamiento de los profesionales sanitarios en el ámbito de la medicina complementaria, este trabajo demuestra que los pacientes la emplean, ante el impacto físico-emocional que conlleva el diagnóstico y tratamiento oncológico. Debido a la elevada prevalencia de estas prácticas y a la escasa consulta observada al profesional sanitario, es importante la formación en este ámbito, para que el profesional pueda llegar a ser un referente en el consejo sobre la efectividad y contraindicación de ciertos usos de medicina complementaria. El papel del farmacéutico hospitalario es relevante en la entrevista al paciente y la revisión de las posibles interacciones entre las sustancias empleadas y la quimioterapia, con el fin de garantizar su seguridad y eficacia.

Bibliografía

- Mao JJ, Palmer CS, Healy KE, Desai K, Amsterdam J. Complementary and alternative medicine use among cancer survivors: a population-based study. *J Cancer Surviv.* 2011;5(1):8-17.
- Goldstein MS, Brown ER, Ballard-Barbash R, Morgenstern H, Bastani R, Lee J, *et al.* The use of complementary and alternative medicine among California adults with and without cancer. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2005;2(4):557-65.
- Yates JS, Mustian KM, Morrow GR, Gillies IJ, Padmanaban D, Atkins JN, *et al.* Prevalence of complementary and alternative medicine use in cancer patients during treatment. *Support Care Cancer.* 2005;13(10):806-11.
- Anderson JG, Taylor AG. Use of complementary therapies for cancer symptom management: results of the 2007 National Health Interview Survey. *J Altern Complement Med.* 2012;18(3):235-41.
- Rausch SM, Winegardner F, Kruk KM, Phatak V, Wahner-Roedler DL, Bauer B, *et al.* Complementary and alternative medicine: use and disclosure in radiation oncology community practice. *Support Care Cancer.* 2011;19(4):521-9.
- Molassiotis A, Fernandez-Ortega P, Pud D, Ozden G, Scott JA, Panteli V, *et al.* Prevalence of complementary and alternative medicine use in cancer patients during treatment. *Ann Oncol.* 2005;16(4):655-63.
- Helyer LK, Chin S, Chui BK, Fitzgerald B, Verma S, Rakovitch E, *et al.* The use of complementary and alternative medicines among patients with locally advanced breast cancer—a descriptive study. *BMC Cancer.* 2006;6:39.
- Garland SN, Valentine D, Desai K, Li S, Langer C, Evans T, *et al.* Complementary and alternative medicine: use and disclosure in radiation oncology community practice. *J Altern Complement Med.* 2013;19(11):876-81.
- Berretta M, Della Pepa C, Tralongo P, Fulvi A, Martellotta F, Lleshi A, *et al.* Prevalence of complementary and alternative medicine use in cancer patients during treatment. An Italian multicenter survey. *Oncotarget.* 2017;8(15):24401-14.
- Ernst E. Complementary cancer treatments: hope or hazard?. *Clin Oncol. (R Coll Radiol).* 1995;7(4):259-63.
- Huebner J, Micke O, Muecke R, Buentzel J, Prott FJ, Kleeberg U, *et al.* User rate of complementary and alternative medicine (CAM) of patients visiting a counseling facility for CAM of a German comprehensive cancer center. *Anticancer Res.* 2014;34(2):943-8.
- Block KI. Significance of natural product interactions in oncology. *Integr Cancer Ther.* 2013;12(1):4-6.
- Bossaer JB, Odle BL. Probable etoposide interaction with Echinacea. *J Diet Suppl.* 2012;9(2):90-5.
- Ernst E, Cassileth BR. The prevalence of complementary/alternative medicine in cancer: a systematic review. *Cancer.* 1998;83(4):777-82.
- Hyodo I, Amano N, Eguchi K, Narabayashi M, Imanishi J, Hirai M, *et al.* Prevalence of complementary and alternative medicine use in cancer patients during treatment. *J Clin Oncol.* 2005;23(12):2645-54.

16. Nagashekhara M, Murthy V, Mruthyunjaya AT, Li Ann L. An Empirical Study on Traditional, Complementary and Alternative Medicine Usage among Malaysian Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(15):6237-41.
17. Oyunchimeg B, Hwang JH, Ahmed M, Choi S, Han D. Complementary and alternative medicine use among patients with cancer in Mongolia: a National hospital survey. *BMC Complement Altern Med*. 2017;17(1):858.
18. Molassiotis A, Scott JA, Kearney N, Pud D, Magri M, Selvekerova S, et al. Prevalence of complementary and alternative medicine use in cancer patients during treatment. *Support Care Cancer*. 2006;14(3):260-7.
19. Wortmann JK, Bremer A, Eich HT, Wortmann HP, Schuster A, Fuhner J, et al. Use of complementary and alternative medicine by patients with cancer: a cross-sectional study at different points of cancer care. *Ann Oncol*. 2016;33(7):858.
20. Johannessen H, von Bornemann Hjelmberg J, Pasquarelli E, Fiorentini G, Di Costanzos F, Miccinesi G. Prevalence in the use of complementary medicine among cancer patients in Tuscany, Italy. *Tumori*. 2008;94(3):406-10.
21. Perlman A, Lontok O, Huhmann M, Parrott JS, Simmons LA, Patrick-Miller L. Prevalence and correlates of postdiagnosis initiation of complementary and alternative medicine among patients at a comprehensive cancer center. *J Oncol Pract*. 2013;9(1):34-41.
22. Pihlak R, Liivand R, Trelin O, Neissar H, Peterson I, Kivistik S, et al. Complementary medicine use among cancer patients receiving radiotherapy and chemotherapy: methods, sources of information and the need for counselling. *Eur J Cancer Care*. [Engl]. 2014;23(2):249-54.
23. Yarney J, Donkor A, Opoku SY, Yarney L, Agyeman-Duah I, Abakah AC, et al. Characteristics of users and implications for the use of complementary and alternative medicine in Ghanaian cancer patients undergoing radiotherapy and chemotherapy: a cross-sectional study. *BMC Complement Altern Med*. 2013;13:16.
24. Hardy ML. Dietary supplement use in cancer care: help or harm. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2008;22(4):581-617.
25. Lee CO. Herbs and cytotoxic drugs: recognizing and communicating potentially relevant interactions. *J Oncol Pract*. 2005;9(4):481-7.
26. Arslan D, Tural D, Akar E. Herbal administration and interaction of cancer treatment. *J Altern Complement Med*. 2013;16(11):1466-76.
27. Collado-Borrell R, Escudero-Vilaplana V, Romero-Jimenez R, Iglesias-Peinado I, Herranz-Alonso A, Sanjurjo-Saez M. Oral antineoplastic agent interactions with medicinal plants and food: an issue to take into account. *J Clin Oncol*. 2016;142(11):2319-30.
28. Astin JA, Reilly C, Perkins C, Child WL, Susan GKBCF. Breast cancer patients' perspectives on and use of complementary and alternative medicine: a study by the Susan G. Komen Breast Cancer Foundation. *J Clin Oncol*. 2006;4(4):157-69.
29. Bott J. An analysis of paper-based sources of information on complementary therapies. *Complement Ther Clin Pract*. 2007;13(1):53-62.
30. Klafke N, Elliott JA, Wittert GA, Olver IN. Prevalence and predictors of complementary and alternative medicine (CAM) use by men in Australian cancer outpatient services. *Ann Oncol*. 2012;23(6):1571-8.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- Moreno Guillén S, Losa García JE, Berenguer Berenguer J, Martínez Sesmero JM, Cenoz Gomis S, Graefehain R, et al.
- Cost-utility analysis of the fixed-dose combination of dolutegravir/abacavir/lamivudine as initial treatment of HIV+ patients in Spain.
- Farm Hosp. 2017;41(5):601-610.



ORIGINALES

Cost-utility analysis of the fixed-dose combination of dolutegravir/abacavir/lamivudine as initial treatment of HIV+ patients in Spain

Análisis de coste-utilidad de la combinación a dosis fijas de dolutegravir/abacavir/lamivudina como tratamiento inicial de pacientes con VIH + en España

Santiago Moreno Guillén¹, Juan Emilio Losa García², Juan Berenguer Berenguer³, José Manuel Martínez Sesmero⁴, Santiago Cenoz Gomis⁵, Ruth Graefehain⁵, David López Sánchez-Cambronero⁵, Francisco Javier Parrondo García⁶

¹Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Ramón y Cajal, Madrid. ²Sección Infecciosas, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid. ³Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Gregorio Marañón, Madrid. ⁴Departamento de Farmacia, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo. ⁵ViiV Healthcare España, Madrid. ⁶Parrondo-HEALTH, Coslada, Madrid. Spain.

Autor para correspondencia

Correo electrónico:
javierparrondo@jparrondo.es
(Francisco Javier Parrondo García)

Recibido el 17 de abril de 2017;
aceptado el 2 de julio de 2017.
DOI: 10.7399/fh.10808

Abstract

Objective: Fixed-dose combinations of antiretroviral drugs have meant an important step forward in simplifying treatment and improving compliance and has led to an increased effectiveness of therapy, a viral load decrease and improving the quality of life of patients.

The single-tablet formulation of dolutegravir with abacavir and lamivudine (DTG/ABC/3TC) is a highly efficacious and well-tolerated once-daily regimen for HIV-infected patients. The objective of the study was to assess the incremental cost-utility ratio of the fixed-dose combination of (DTG/ABC/3TC) versus the combinations emtricitabine/tenofovir/efavirenz (FTC/TDF/EFV), and darunavir/r (DRV/r) or raltegravir (RAL) with emtricitabine/tenofovir (FTC/TDF) or abacavir/lamivudine (ABC/3TC) as initial antiretroviral therapy in patients infected with HIV-1 from the perspective of the Spanish National Health System.

Method: The ARAMIS model, which uses a microsimulation approach to simulate the individual changes in each patient from the start of treatment to death through a Markov chain of descriptive health states of the disease, was adapted to Spain. The alternatives used for comparison were the fixed-dose combination of emtricitabine/tenofovir/efavirenz (FTC/TDF/EFV), and the fixed-dose combinations of emtricitabine/tenofovir (FTC/

Resumen

Objetivo: Las combinaciones a dosis fijas de medicamentos antirretrovirales han significado un importante paso adelante en la simplificación del tratamiento y la mejora del cumplimiento, así como hacia una mayor eficacia de la terapia, una disminución de la carga viral y una mejora de la calidad de vida de los pacientes.

La formulación de un comprimido único una vez al día con dosis fijas de dolutegravir, abacavir y lamivudina (DTG/ABC/3TC) para pacientes infectados con VIH es un régimen altamente eficaz y bien tolerado. El objetivo del estudio fue evaluar la relación coste-utilidad incremental de la combinación de dosis fija de (DTG/ABC/3TC) versus las combinaciones de emtricitabina/tenofovir/efavirenz (TDF/FTC/EFV) y darunavir/r (DRV/r) o raltegravir (RAL) con emtricitabina/tenofovir (FTC/TDF) o abacavir/lamivudina (ABC/3TC) como tratamiento antirretroviral inicial en pacientes infectados con VIH-1 desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud Español.

Método: Se adaptó en España el modelo ARAMIS. Este utiliza un enfoque de microsimulación para emular los cambios individuales en cada paciente desde el inicio del tratamiento hasta su muerte mediante una cadena de Markov de estados de salud descriptivos de la enfermedad. Las alternativas empleadas para la comparación fueron la combinación de dosis fijas de emtricitabina/tenofovir/efavirenz (TDF/FTC/EFV) y las combinaciones de dosis fijas de emtricitabina/tenofovir (FTC/TDF) o abacavir/lamivudina (ABC/3TC) con darunavir/r (DRV/r) o raltegravir (RAL). La

KEYWORDS

HIV treatment; Computer simulation; Cost-Utility analysis.

PALABRAS CLAVE

Tratamiento del VIH; Simulación por ordenador; Análisis coste-utilidad.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

TDF) or abacavir/lamivudine (ABC/3TC) with darunavir/r (DRV/r) or raltegravir (RAL). The probability of achieving virological suppression by the treatments included in the model was obtained from clinical trials SINGLE, SPRING-2 and FLAMINGO and the costs were expressed in € (2015). The model use the perspective of the Spanish National Health System, with a lifetime horizon and a discount rate of 3% was applied to cost and effectiveness.

Results: Treatment initiation with DTG/ABC/3TC was dominant when it was compared with treatment initiation with all the comparators: vs. FTC/TDF/EFV (-67 210.71€/QALY), vs. DRV/r + FTC/TDF or ABC/3TC (-1 787 341.44€/QALY), and vs. RAL + FTC/TDF or ABC/3TC (-1 005 117.13€/QALY). All the sensitivity analyses performed showed the consistency of these findings.

Conclusions: With the premises considered, treatment initiation with DTG/ABC/3TC STR appears to be the most cost-effective option in ART-naïve HIV infected patients from the Spanish Health System perspective.

Introduction

The natural history of infection by human immunodeficiency virus (HIV) is characterized by a progressive decrease of CD4+ cells and immune function, promoting the occurrence of infections and AIDS-defining malignancies. It is estimated that there are 36.7 million HIV-infected people worldwide and that 1.1 million deaths occur annually from the disease¹. In Spain, it affects about 148,785 people² and its estimated annual mortality is approximately 845 deaths per year³.

Since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) as a combination of three antiretroviral drugs, control and maintenance of the disease has been achieved in HIV-infected patients and morbidity and mortality have markedly decreased, converting HIV infection into a chronic disease⁴.

Although Spanish guidelines have been recommending an initial treatment including two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) combined with an integrase inhibitor (INI), a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) or a protease inhibitor boosted with ritonavir (PI/r), currently only INI-based regimens are preferentially recommended⁵.

Fixed-dose combinations of antiretroviral drugs have meant an important step forward in simplifying treatment and improving compliance. Better compliance has led to a lower risk of treatment errors and decreased resistance selection, which results in an increased effectiveness of therapy with the consequent decrease in viral load and improvement in quality of life of patients⁶.

Dolutegravir (DTG) is an integrase inhibitor whose clinical development has shown good tolerability and safety, a high barrier to resistance and a lack of relevant drug interactions. The single-tablet formulation with abacavir and lamivudine (DTG/ABC/3TC) obtained European approval in September 2014 and has been marketed in Spain since May 2015.

To assist in the inclusion of the drug on the formulary, the study objective was to assess the incremental cost-utility ratio (ICUR) in €/QALY of the fixed-dose combination of (DTG/ABC/3TC) versus the combinations Emtricitabine/Tenofovir/Efavirenz (FTC/TDF/EFV), and darunavir/r (DRV/r) or Raltegravir (RAL) with Emtricitabine/Tenofovir (FTC/TDF) or Abacavir/Lamivudine (ABC/3TC) as initial antiretroviral therapy in patients infected with HIV-1 from the perspective of the Spanish National Health System.

Methods

Description of the model

The study consisted of adaptation to Spain of the Anti-Retroviral Analysis by Monte Carlo Individual Simulation (ARAMIS) model^{7,8}, which uses a microsimulation approach to simulate the individual changes in each patient from the start of treatment to death through a chain of descriptive health states of the disease that are mutually exclusive (the patient can only be in one state). Thus, by including the behaviour of each individual generated with baseline characteristics of patients from clinical trials of DTG in naïve patients (SINGLE, FLAMINGO and SPRING-2 trials), the model is able to show the biological variability of the responses that may occur, which is an advantage over typical aggregate approaches such as the Markov models in which the aggregate variables only represent the behaviour of the population mean.

probabilidad de lograr la supresión virológica mediante los tratamientos incluidos en el modelo se ha obtenido de ensayos clínicos individuales, SPRING2 y FLAMINGO, y los costes fueron expresados en € (2015). El uso del modelo de la perspectiva del Sistema Nacional de Salud español, con un horizonte de vida útil y una tasa de descuento del 3% se, aplicó a coste y efectividad.

Resultados: El inicio de tratamiento con DTG/ABC/3TC fue dominante cuando se comparó con el inicio del tratamiento con el resto de comparadores: frente a TDF/FTC/EFV (-67.210,710 € / AVAC) vs DRV/r FTC/TDF o ABC/3TC (-1,787,341.44 € / AVAC) y vs RAL FTC/TDF o ABC/3TC (-1,005,117.13 € / AVAC). Todos los análisis de sensibilidad realizados demostraron la consistencia de estos hallazgos.

Conclusiones: Con las premisas consideradas, el inicio del tratamiento con la combinación a dosis fijas de DTG/ABC/3TC parece ser la opción más rentable para el tratamiento de pacientes infectados con el VIH desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud español.

The alternatives used for comparison were the fixed-dose combination of Emtricitabine/Tenofovir/Efavirenz (FTC/TDF/EFV), and the fixed-dose combinations of Emtricitabine/Tenofovir (FTC/TDF) or Abacavir/Lamivudine (ABC/3TC) with Darunavir/r (DRV/r) or Raltegravir (RAL). Thus was obtained the comparing of DTG/ABC/3TC versus standard treatments with NRTIs, INI and a PI/r as a third agent.

As shown in figure 1, the model defined the following health states: HIV infection without chronic disease as first-line treatment, HIV infection without chronic disease as second-line or subsequent treatment, HIV infection for chronic disease non-related to AIDS (second-line or subsequent treatment), opportunistic disease (viral, bacterial, fungal, protozoan or other), adverse event to the treatment and death (absorbing state).

Each month throughout the simulation and depending on the treatment received, the changes in patient characteristics are determined and if these changes cause the individual to remain in the initial state or change to a new one. These changes are determined by the probability of disease progression, occurrence of opportunistic infections and/or adverse effects, and occurrence of long-term chronic diseases and death. All these probabilities are determined by the CD4+ count the patient has at the start of each cycle.

Thus, depending on the treatment received, the individual will show a given probability of achieving viral suppression (defined as viral load suppression below 50 copies/mL at 48 weeks). This leads to an increase in the CD4+ count that is more marked in the first two months of treatment but which is maintained if viral suppression persists, reaching a maximum values of 1,200 cells/ μ L. If virological suppression is not achieved with treatment initially, or if it is lost subsequently, the individual moves on the next line of treatment and so on. Once treatment options have been exhausted, the individual experiences a decrease in the CD4+ count as described in previously published models⁹.

The model includes nine categories of adverse events that individuals may experience during treatment (diarrhoea, nausea, dizziness, vomiting, rash, sleep disturbances, insomnia, depression and other). The probability of experiencing these events in grade 2 or higher and of discontinuing treatment due to the events was obtained from their clinical trials.

The occurrence of opportunistic infections was modelled as a probability dependent on the CD4+ count as described in the literature⁷.

Cardiovascular disease was modelled as a monthly risk determined by a Framingham equation¹⁰ for prediction of coronary heart disease and stroke.

In addition to mortalities due to opportunistic infections and cardiovascular diseases, all-cause mortality and HIV mortality were modelled based on Spanish data from interactive consultation of the National Health System Statistical Portal¹¹.

Thus, at the end of each cycle, a specific effectiveness is obtained and the corresponding allocation of costs generated in the period. These are cumulative throughout the life of each simulated individual and finally allow for obtaining the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of DTG/ABC/3TC versus other treatment options using the formula:

$$\text{ICER} = \frac{[(\text{Cost Triumeq} - \text{Cost alternative}) / (\text{Effectiveness Triumeq} - \text{Effectiveness alternative})]}{}$$

The model was developed in Microsoft Excel 2007 and Microsoft Visual Basic for Applications as embedded code. The results shown corres-

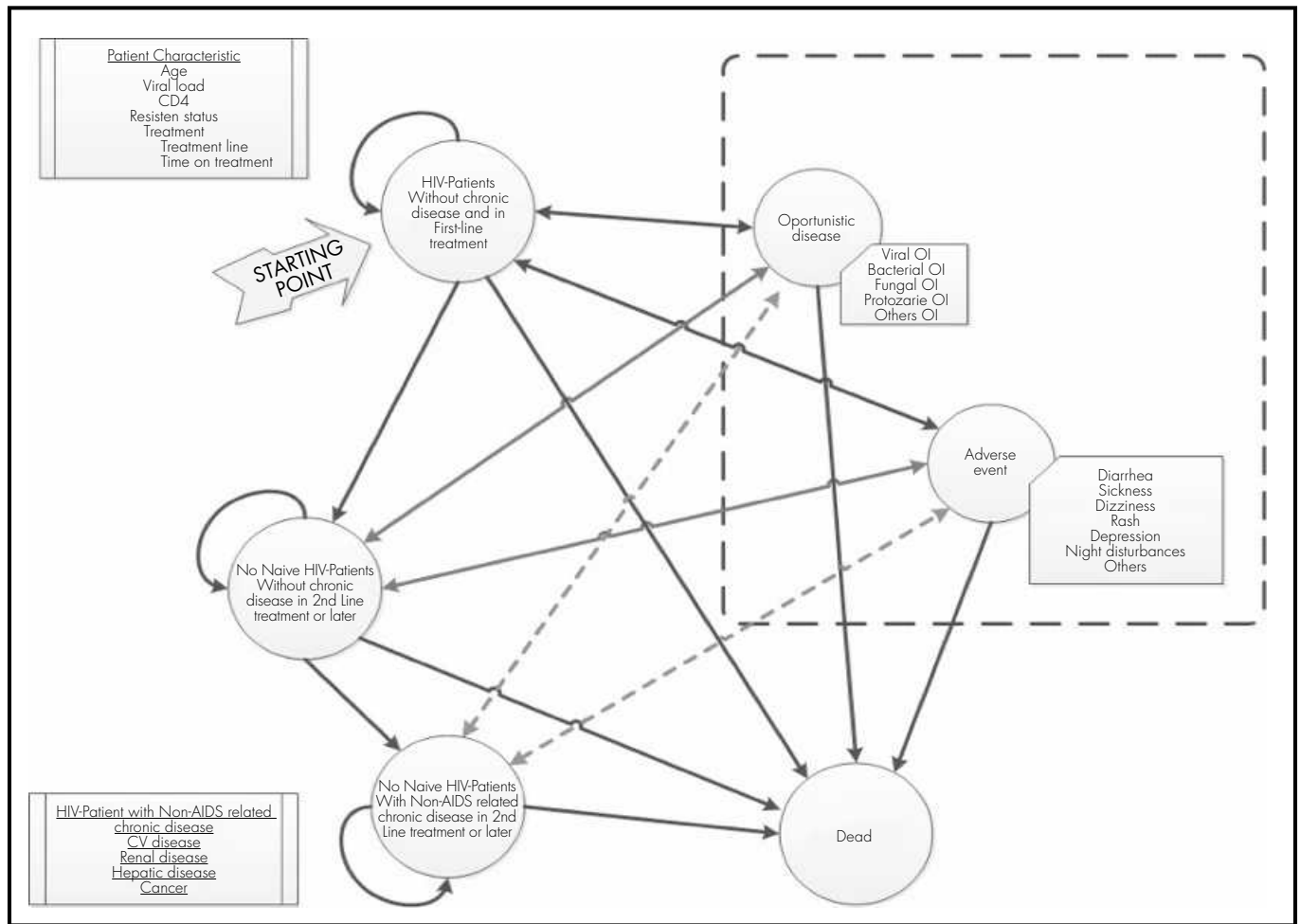


Figure 1. Patient flow

pond to 1 million simulated individuals, from the perspective of the Spanish national health system. The base case was performed for a time horizon of the patient's whole lifetime and applying a discount rate of 3%.

Model parameters

Study population

Initially patients were described with demographic variables (age, sex), disease defining parameters (plasma viral load, CD4+ cell count), and co-variables used for measuring cardiovascular risk in the Framingham equation

(systolic pressure, total cholesterol, high-density lipoprotein [HDL] cholesterol, history of smoking, diabetes and left ventricular hypertrophy).

Table 1 shows a summary of the baseline characteristics used in the model. These were obtained from patients participating in the SINGLE, SPRING-2 and FLAMINGO clinical trials of DTG in treatment-naive patients.

Treatment algorithms

As shown in figure 2, an expert panel determined the four treatment algorithms, one for each initial treatment. The choice of treatment in the

Table 1. Baseline characteristics of the patients included in the model

Characteristic	SINGLE (n= 833)	SPRING-2 (n= 822)	FLAMINGO (n= 484)	Cohort model (n= 2.139)
Age (mean)	36.4	37.0	36.0	36.5
Sex – women (%)	15.6	14.5	14.9	15.0
HIV-1 RNA (log ₁₀ copies/mL) (mean)	4.7	4.6	4.50	4.59
CD4 + count (cells/μL) (mean)	350	377	412	374
Total cholesterol (mmol/L) (mean)	4.12	4.16	4.13	4.13
HDL (mmol/L) (mean)	1.12	1.14	1.13	1.13
Systolic blood pressure (mm Hg) (mean)	122.71	123.08	123.32	122.99
Diabetes (%)	4.9	3.5	2.7	3.88
History of smoking (%)	52.8	58.6	60.3	56.76
Left ventricle hypertrophy (%)	0.5	0.1	0.2	0.28

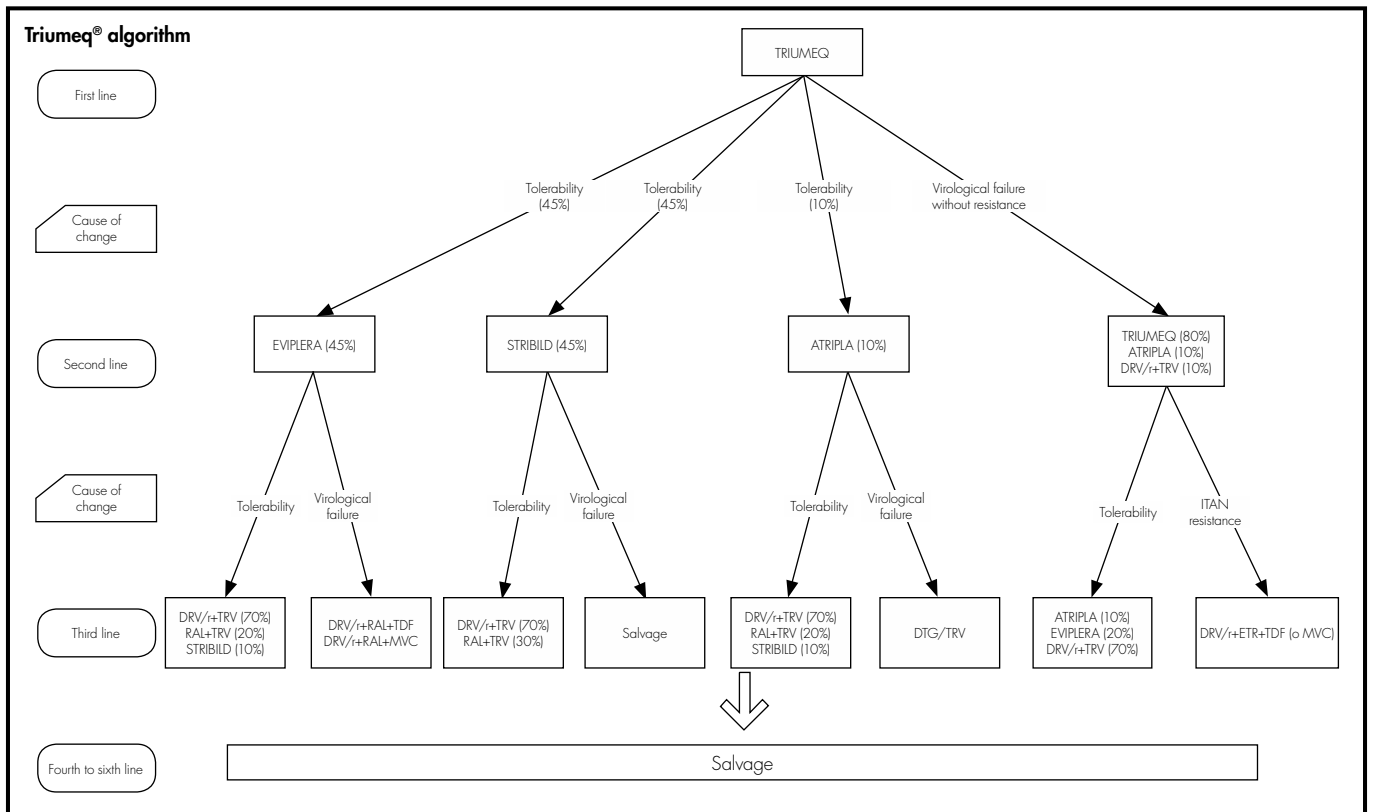


Figure 2a. Treatment algorithms

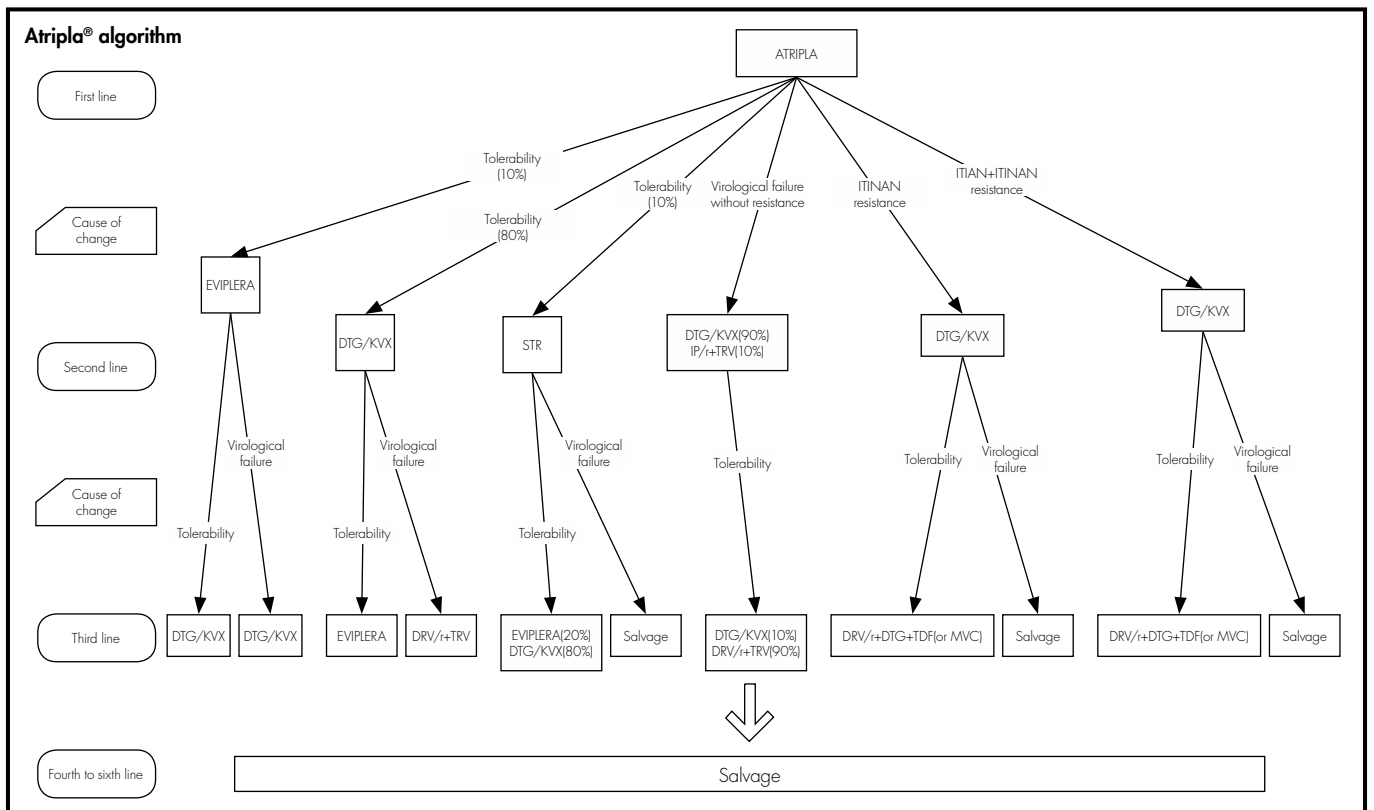


Figure 2b. Treatment algorithms

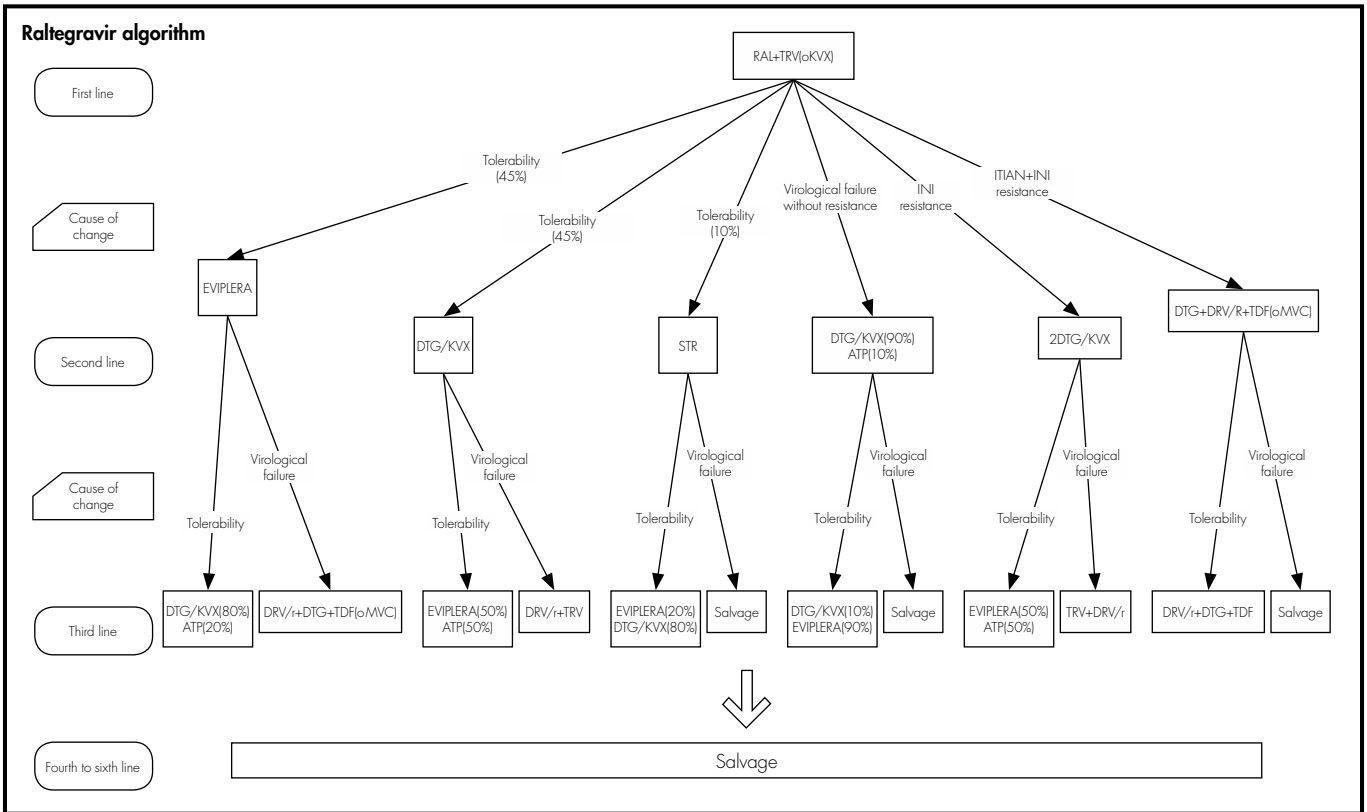


Figure 2c. Treatment algorithms

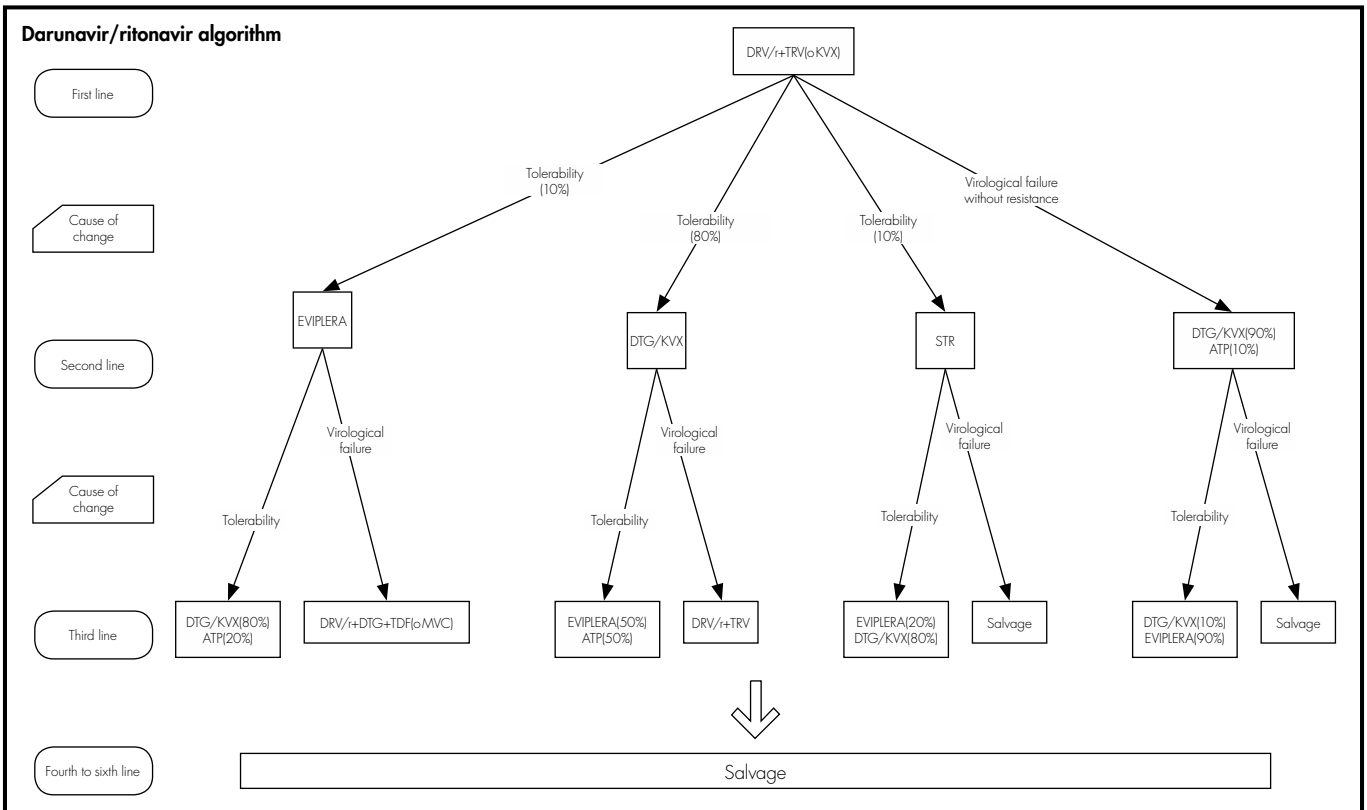


Figure 2d. Treatment algorithms

second and subsequent lines was made attempting to prevent problems of tolerability and resistance that could compromise efficacy. The model took into account resistance to NRTIs, NNRTIs, and INI.

Estimation of effectiveness

The probability of achieving virological suppression by the treatments included in the model was obtained from clinical trials comparing DTG/ABC/3TC versus the other alternatives, SINGLE trial for FTC/TDF/EFV^{12,13}, SPRING-2 trial^{14,15} for RAL + (FTC/TDF) or + (ABC/3TC) and FLAMINGO trial^{16,17} for DRV/r + (FTC/TDF) or + (ABC/3TC). Based on their clinical practice, the expert panel considered that the proportions for applying FTC/TDF and ABC/3TC in these two alternatives are 80 and 20, respectively. Since there are no direct trials of DTG/ABC/3TC versus Rilpivirine/Emtricitabine/Tenofovir (RPV/FTC/TDF) and Emtricitabine/Tenofovir/ Elvitegravir/Cobicistat (FTC/TDF/EVG/cob), the results used for comparison of these regimens were obtained by a network meta-analysis¹⁸. The evidence used for showing the long-term efficacy of all treatments was the STARTMRK trial^{19,20} and assumptions validated by the expert panel.

The efficacy of treatment alternatives was measured as life years gained (LYG) and quality-adjusted life years (QALYs) by applying the corresponding utilities associated with CD4+ level, having an opportunistic infection and its sequelae, having an adverse event and those associated with chronic diseases not related to AIDS. These utilities shown in table 2 were obtained from the literature^{7,21-24}.

While quality of life stratified by CD4 was calculated in each cycle in which the patient was in the health state, in the case of opportunistic infections, it was calculated in three cycles, assuming that this opportunistic infection had a duration of three months. The effect of adverse events was

Table 2. Utilities used in the model

Item	Utility Value	Source
CD4+ level		
> 500	0.946	Simpson 2004 ⁽²⁷⁾
350-500	0.933	
200-350	0.931	
100-200	0.853	
50-100	0.853	
0-50	0.781	
Opportunistic infection		
Bacterial	0.561	Paltiel 1998 ⁽²⁶⁾
Fungal	0.652	
Protozoan	0.561	
Viral	0.652	
Other	0.561	
Chronic disease not related to AIDS		
Cardiovascular disease	0.902	Brown 2010 ⁽²⁵⁾
Adverse events (disutilities)		
AE grade ≥ 2	- 0.012	Elvira Martínez 2005 ⁽²³⁾
Diarrhoea	- 0.009	
Nausea	- 0.008	
Vomiting	- 0.005	
Rash	- 0.01	
Sleep disturbances	- 0.019	
Dizziness/Vertigo	- 0.033	
Depression	- 0.054	
Insomnia	0	
Other AE	- 0.012	

applied in the cycle in which they occurred, except for cases of depression, whose disutility was imputed over a period of three cycles (3 months).

Resources and costs

As the model uses the perspective of the Spanish National Health System, only direct health care costs expressed in € (2015) were considered.

Thus, standard patient care costs were considered such as those derived from medical visits, diagnostic tests, management of adverse events, care of chronic diseases and drug costs of antiretroviral therapy and prophylaxis and treatment of opportunistic infections.

Table 3 shows the costs attributable to each event and health state from the official rates and were calculated from the clinical trial protocols and stratified by CD4+ levels²². The costs of diagnostic tests come from the rates of the Instituto de Salud Carlos III. The costs derived from treatment of adverse events for Spain were obtained from the literature²⁵ and the costs derived from the prophylaxis and treatment of opportunistic infections from the BotPlus-Portsalpharma database 2.0 of the General Council of Offi-

TABLE 3. Monthly costs

Item	Cost (€ 2015)	Source
Routine patient care according to CD4+ level		
> 500	132.91	Brown 2010 ⁽²⁵⁾
350-500	196.39	
201-350	723.77	
101-200	990.45	
51-100	990.45	
0-50	2,550.89	
Treatment of opportunistic infection		
Bacterial	2,557	Elvira Martínez 2005 ⁽²³⁾
Fungal	287	
Protozoan	1,905	
Viral	3,512	
Other	7,067	
Prophylaxis of opportunistic infection		
CMV	1.07	GESIDA 2008 ⁽²⁹⁾
PCP	197.11	
Visit cost		
Outpatient clinic	72.60	Mean autonomous community rates (*)
Diagnostic tests		
Tropism (Maraviroc)	106.00	ISCarlosIII rates (*)
Genotype	93.00	
CD4	40.00	
Viral load	50.00	Hospital San Cecilio Granada 2012 (*)
HLA-B5701 (ABC/3TC)	18.95	
Treatment of adverse events		
Diarrhoea	37.61	Brown 2007 ⁽²⁸⁾
Nausea	9.10	
Vomiting	26.24	
Rash	0.00	
Sleep disturbances	0.00	
Other	334.86	

(*) Costs updated to 2015. CMV, cytomegalovirus; PCP, pneumonia by *Pneumocystis jirovecii*; ABC, abacavir; 3TC, lamivudine.

cial Pharmacists Associations (<https://botplusweb.portalfarma.com>)^{21,26}. The drug acquisition costs of the different antiretroviral therapies by the National Health System were obtained from the SESCAM²⁷.

Sensitivity analysis

In order to assess the consistency of the model and the effect on its results of the relative efficacy of DTG/ABC/3TC versus its alternatives, the time horizon and discount rate applied, as recommended by the proposed Spanish guidelines for economic evaluation²⁸, the following sensitivity analyses were performed:

Model using a time horizon of 5 and 10 years.

Application of higher relative and lower efficacy using the maximum and minimum values of the confidence intervals of clinical trials^{2,17}.

Model without application of a discount rate and using a rate of 5%.

Results

Base case

Of all the initial treatment regimens studied, DTG/ABC/3TC was the dominant combination by achieving greater effectiveness at a lower cost (Table 4). The incremental cost-effectiveness plane is shown in figure 3. Table 5 shows the duration and average monthly cost of each strategy evaluated.

Sensitivity analysis

Table 6 presents the results of the comparisons used in sensitivity analyses. In these comparisons, DTG/ABC/3TC was the dominant combination (representing a lower cost and greater effectiveness) in all cases versus FTC/TDF/EFV.

Identical behaviour was shown in the comparison with RAL + (FTC/TDF) or + (ABC/3TC), except in cases of without discounting in which DTG/ABC/3TC represented a saving of 24,415.86 € for a lower effectiveness of 0.0396 QALYs, and when the lower limit of efficacy was considered for DTG/ABC/3TC, a saving of 19,454.97 € for a lower effectiveness of 0.0511 QALYs. In both cases, the strategy was found to be cost-effective.

Similar results occurred with DRV/r + (FTC/TDF) or + (ABC/3TC), which were shown to be cost-effective in the non-discounted analyses (saving of 9,646.16 € and lower efficacy of 0.036 QALYs) and in the lower limit of

Table 4. Cost-effectiveness results of comparisons analyzed

Comparison DTG/ABC/3TC vs. EFV/FTC/TDF		
Therapy	Effectiveness (QALYs)	Cost (€)
DTG/ABC/3TC	18.0026	237,363.44
EFV/FTC/TDF	17.6986	257,795.31
ICER (€/QALY)	-67,210.71	
Comparison DTG/ABC/3TC vs. RAL + (FTC/TDF) or + (ABC/3TC)		
Therapy	Effectiveness (QALYs)	Cost (€)
DTG/ABC/3TC	18.0058	234,470.45
RAL + (FTC/TDF) or + (ABC/3TC)	17.9846	255,754.37
ICER (€/QALY)	-1,005,117.13	
Comparison DTG/ABC/3TC vs. DRV/r + (FTC/TDF) or + (ABC/3TC)		
Therapy	Effectiveness (QALYs)	Cost (€)
DTG/ABC/3TC	18.0269	235,376.30
DRV/r + (FTC/TDF) or + (ABC/3TC)	18.0205	246,767.62
ICER (€/QALY)	-1,787,341.44	

QALYs, Quality-Adjusted Life Year; ICER, Incremental Cost-Effectiveness Ratio.

efficacy of DTG/ABC/3TC (saving of 8,698.67 € and lower efficacy of 0.049 QALYs). In the rest of the cases, DTG/ABC/3TC was shown to be the dominant alternative.

Discussion

Since the introduction of HAART, control and maintenance of HIV infection has been achieved, decreasing its morbidity and reducing costs associated with its medical care. However, the increased survival produced causes costs of treatment and patient care to occur over a much longer time

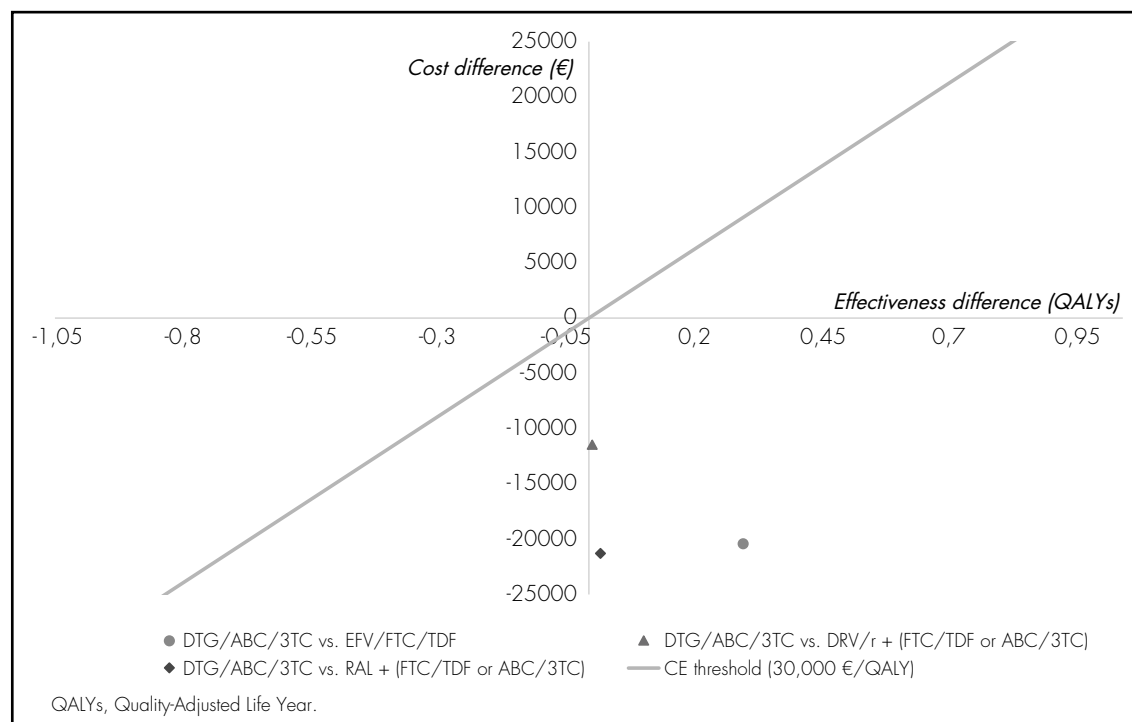


FIGURE 3. Incremental cost-effectiveness plane.

Table 5. Duration and average monthly cost per treatment line

		DTG/ABC/3TC	EFV/FTC/TDF	RAL+ (FTC/TDF) or (ABC/3TC)	DRV/r+ (FTC/TDF) or (ABC/3TC)
1L	Months	126	105	124	122
	Cost	595.38€	586.19€	754.75€	718.28€
2L	Months	93	69	92	99
	Cost	458.52€	590.71€	542.53€	530.70€
3L	Months	39	54	54	55
	Cost	541.39€	623.50€	466.71€	457.24€
4L	Months	12	25	13	11
	Cost	928.35€	937.06€	913.29€	903.08€
5L	Months	36	74	39	30
	Cost	810.23€	888.25€	828.07€	807.14€
6L	Months	77	45	61	67
	Cost	726.18€	743.24€	715.41€	711.34€

L, treatment line.

period, normally causing overall costs to become larger than other treatment alternatives and making it necessary to evaluate its cost-effectiveness.

The ARAMIS model used for this adaptation has been verified and previously used in several studies⁷⁸. This is the first research that uses microsimulation to assess the cost-utility of a VIH fixed dose combination in Spain. The stochastic approach used in this study enabled us to show the biological variability and to determine that the fixed-dose combination DTG/ABC/3TC

is the most efficient alternative among the initial treatment regimens evaluated. It was to be the dominant strategy in the comparisons considered as the base case and in 14 of 18 sensitivity analyses, and was cost-effective in the remaining four.

This greater efficiency is determined by the savings derived from starting treatment with DTG/ABC/3TC and because this alternative was the most efficient in all cases, except in the sensitivity analyses without discounting

Table 6. Results of sensitivity analyses

Sensitivity analysis	Increases		ICER (€/QALY)	RESULT
	Cost (€)	QALYs		
Comparison DTG/ABC/3TC vs. EFV/FTC/TDF				
Horizon 5 years	-2,248.61	0.009224	-243,786.29	Dominant
Horizon 10 years	-6,886.16	0.015022	-458,403.99	Dominant
Maximum efficacy threshold	-21,677.90	0.332017	-65,291.52	Dominant
Minimum efficacy threshold	-18,038.80	0.230343	-78,312.71	Dominant
Discount 0%	-27,023.63	0.939241	-28,771.77	Dominant
Discount 5%	-16,323.15	0.15629	-104,441.31	Dominant
Comparison DTG/ABC/3TC vs. RAL+ (FTC/TDF) or + (ABC/3TC)				
Horizon 5 years	-10,291.40	0.000985	-10,450,123.22	Dominant
Horizon 10 years	-16,824.92	0.004571	-3,680,909.56	Dominant
Maximum efficacy threshold	-22,928.71	0.02417	-948,625.45	Dominant
Minimum efficacy threshold	-19,454.97	-0.04917	395,668.21	Cost-effective
Discount 0%	-24,415.86	-0.03634	671,837.48	Cost-effective
Discount 5%	-19,266.14	0.018724	-1,028,979.77	Dominant
Comparison DTG/ABC/3TC vs. DRV/r+ (FTC/TDF) or + (ABC/3TC)				
Horizon 5 years	-7,474.85	0.004915	-1,520,681.62	Dominant
Horizon 10 years	-11,731.11	0.005504	-2,131,418.50	Dominant
Maximum efficacy threshold	-12,979.35	0.072724	-178,473.05	Dominant
Minimum efficacy threshold	-8,698.67	-0.04312	201,716.49	Cost-effective
Discount 0%	-9,646.16	-0.03124	308,794.36	Cost-effective
Discount 5%	-11,248.35	0.008914	-1,261,845.60	Dominant

and using the lower efficacy level of the trials with dolutegravir (DTG) when compared to the alternatives RAL and DRV. In these cases, the lower efficacy of the alternative to starting with DTG/ABC/3TC was shown to be marginal with values between -0.04 and 0.03 QALYs, which over the lifetime of the patient are equivalent to a lifetime benefit of between 10 days and two weeks. This marginality of the unprovided benefit causes the savings produced to make the alternative appear cost-effective with respect to the compared alternatives.

This effectiveness is consistent with the proposed treatment algorithms since all alternatives are favoured by having treatments including DTG in subsequent lines. Thus, the effectiveness shown in the first lines of treatments is consistent with the efficacy results of the comparative clinical trials of the treatments evaluated²¹⁷. And this dominance is consistent with the results of previous research comparing DTG with ABC/3TC or FTC/TDF in Canada²⁹.

As shown in Table 5, this efficiency of the first lines of the alternative to starting with DTG/ABC/3TC is boosted by a lower mean monthly cost of treatment than the other compared strategies. Furthermore, it can be seen how other alternatives are benefited by the use of DTG/ABC/3TC in the second lines of treatment.

Although the model has limitations due to the lack of data on the efficacy of subsequent treatment lines and the costs derived from visits in actual clinical practice, these have been treated conservatively. Thus,

the high efficacy applied to treatments after the first failure will mean that patients continue with high CD4+ levels. Hence, the benefit of postponing the change of initial treatment shown in the alternative to starting with DTG/ABC/3TC is masked by the effect of subsequent lines. With regard to the case to imputing only protocol visits, this is also a consequence of a conservative approach because it does not consider unexpected visits occurring in actual clinical practice as a result of adverse effects and interactions, regardless of whether or not it involves discontinuation. It is considered that this assumption could penalize the strategy of starting with DTG/ABC/3TC since its safety profile, tolerability and interactions suggests that this treatment generates a lower number of these visits, which leads to underestimating the costs attributable to the other compared strategies. Finally, another limitation has been that the study has not taken into account the subsequent introduction of the generic ABC/3TC.

Cost-utility analyses of these alternatives based on real World data of their clinical effectiveness and associated resource consumption will be recommended in the future.

Since the results obtained with this model are favourable to the strategy of starting with DTG/ABC/3TC, it may be concluded that, this is the most efficient option of the alternatives evaluated for the Spanish National Health System. This result could assist informed decision-making about inclusion of the fixed-dose combination DTG/ABC/3TC into the hospital formularies.

Bibliography

- UNAIDS. Global HIV Statistic. Fact sheet november 2016 [cited 25 May 2017] [Available from: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf]
- WHO_RegionalOfficeEurope. Key facts on HIV epidemic in Spain and progress in 2011. Revision 2012. 2013 [cited 25 May 2017] [Available from: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/191092/Spain-HIVAIDS-Country-Profile-2011-revision-2012-final.pdf?ua=1]
- DGSPCL. Informe de evaluación plan multisectorial de VIH/SIDA 2008 2012-Julio 2013 2013 [cited 25 May 2017] [Available from: <https://www.mssi.gob.es/ciudadanos/enflesiones/enftransmisibles/sida/docs/informeEvaluacion30Agosto2013.pdf>]
- Yoshimura K. Current status of HIV/AIDS in the ART era. *J. Infect Chemother.* 2017;23:12-6.
- GESIDA. Documento de consenso de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2015) 2015. [cited 25 May 2017] [Available from: <http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2015-tar.pdf>]
- Ramjan R, Calmy A, Vitoria M, Mills EJ, Hill A, Cooke G, Ford N. Systematic review and meta-analysis: Patient and programme impact of fixed-dose combination antiretroviral therapy. *Trop Med Int Health.* 2014 May;19(5):501-13.
- Despiegel N, Anger D, Martin M, Monga N, Cui Q, Rocchi A, *et al.* Cost-Effectiveness of Dolutegravir in HIV-1 Treatment-Naive and Treatment-Experienced Patients in Canada. *Infect Dis Ther.* 2015;4(3):337-53.
- Pialoux G, Marcelin AG, Despiegel N, Espinas C, Cawston H, Finkielstein L, *et al.* Cost-Effectiveness of Dolutegravir in HIV-1 Treatment-Experienced (TE) Patients in France. *PLoS one.* 2015;10(12):e0145885. [cited 20 Dec 2016] [Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145885>]
- Mauskopf J, Brogan AJ, Talbird SE, Martin S. Cost-effectiveness of combination therapy with etravirine in treatment-experienced adults with HIV-1 infection. *AIDS (London, England).* 2012;26(3):355-64.
- Cooper A NL, Calvert N, *et al.* Clinical guidelines and evidence review for lipid [cited 20 Dec 2016] [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg67/documents/lipid-modification-full-guideline2>]
- Portal estadístico del Sistema Nacional de Salud [cited 25 May 2017] [Available from: <https://www.mssi.gob.es/estadEstudios/portada/home.htm>]
- Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutierrez F, *et al.* Dolutegravir plus abacavir/lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2013;369(19):1807-18.
- Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, Felizarta F, Florence E, Khuong-Josses MA, *et al.* Brief Report: Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naive Patients: Week 96 and Week 144 Results from the SINGLE Randomized Clinical Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;70(5):515-9.
- Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM, *et al.* Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(11):927-35.
- Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, Orkin C, *et al.* Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet (London, England).* 2013;381(9868):735-43.
- Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, *et al.* Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet (London, England).* 2014;383(9936):2222-31.
- Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, Lazzarin A, Cavassini M, Henry K, *et al.* Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *The Lancet HIV.* 2015;2(4):e127-36. [cited 20 Dec 2016] [Available from: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(15\)00027-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(15)00027-2)]
- Patel DA, Snedecor SJ, Tang WY, Sudharshan L, Lim JW, Cuffe R, *et al.* 48-week efficacy and safety of dolutegravir relative to commonly used third agents in treatment-naive HIV-1-infected patients: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS one.* 2014;9(9):e105653. [cited 20 Dec 2016] [Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105653>]
- DeJesus E, Rockstroh JK, Lennox JL, Saag MS, Lazzarin A, Zhao J, *et al.* Efficacy of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: week-192 overall and subgroup analyses from STARTMRK. *HIV clinical trials.* 2012;13(4):228-32.
- Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H, *et al.* Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;63(1):77-85.
- Elvira Martínez D, Badía Llach X. Análisis coste-efectividad de enfuvirtida más terapia optimizada frente a terapia optimizada en pacientes infectados de VIH-1 / Sida resistentes a las terapias antirretrovirales. *Rev Esp Econ Salud.* 2005;4(3):116-23.
- Moreno S, Gonzalez J, Lekander I, Martí B, Oyaguez I, Sanchez-de la Rosa R, *et al.* Cost-effectiveness of optimized background therapy plus maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection from the perspective of the Spanish health care system. *Clin Ther.* 2010;32(13):2232-45.
- Paltiel AD, Scharfstein JA, Seage GR, Losina E, Goldie SJ, Weinstein MC, *et al.* A Monte Carlo simulation of advanced HIV disease: application to prevention of CMV infection. *Med Decis Making.* 1998;18(2 Suppl):S93-105.
- Simpson KN, Luo MP, Chumney E, Sun E, Brun S, Ashraf T. Cost-effectiveness of lopinavir/ritonavir versus nelfinavir as the first-line highly active antiretroviral therapy regimen for HIV infection. *HIV Clin Trials.* 2004;5(5):294-304.

25. Moreno S, Casado M, Domingo P, Llibre J, Martínez E, Miralles C, *et al.* Analisis de minimización de costes de diferentes combinaciones de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleosidos asociados a acontecimientos adversos en pacientes infectados por el VIH-1. *Pharmacoeconomics Spanish Research Articles*. 2007;4(1):12.
26. GESIDA. Tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad. Recomendaciones del Grupo de Estudio del Sida (GESIDA)/Plan Nacional sobre el Sida. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2008;26(6):356-79.
27. SESCAM. Informe: Ruta eficiencia terapia antirretroviral. Actualización 2014. Servicio de Salud de Castilla La Mancha (SESCAM). 2014 [cited 25 May 2017] [Available from: http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/tar_2014.pdf.]
28. Lopez Bastida J, Oliva J, Antonanzas F, Garcia-Altes A, Gisbert R, Mar J, *et al.* Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gaceta sanitaria / SESPAS*. 2010;24(2):154-70.
29. Despiegel N, Anger D, Martin M, Monga N, Cui Q, Rocchi A, *et al.* Cost-Effectiveness of Dolutegravir in HIV-1 Treatment-Naive and Treatment-Experienced Patients in Canada. *Infect Dis Ther*. 2015;(4):337-53.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

• Olmos-Jiménez R, Díaz-Carrasco MS, Cabañas-Perianes V, Valderrey Pulido M, Espuny-Miró A. Evaluation of standardized triple intrathecal therapy toxicity in oncohematological adult patients. *Farm Hosp.* 2017;41(5):611-617.

• Olmos-Jiménez R, Díaz-Carrasco MS, Cabañas-Perianes V, Valderrey Pulido M, Espuny-Miró A. Evaluación de la toxicidad tras la administración de quimioterapia triple intratecal estandarizada en pacientes onco-hematológicos adultos. *Farm Hosp.* 2017;41(5):611-617.



ORIGINAL BREVE

Artículo bilingüe inglés/español

Evaluation of standardized triple intrathecal therapy toxicity in oncohematological adult patients

Evaluación de la toxicidad tras la administración de quimioterapia triple intratecal estandarizada en pacientes onco-hematológicos adultos

Raquel Olmos-Jiménez¹, María Sacramento Díaz-Carrasco², Valentín Cabañas-Perianes³, Manuel Valderrey Pulido², Alberto Espuny-Miró¹

¹Departamento de Farmacología, Universidad de Murcia. ²Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. ³Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. Spain.

Autor para correspondencia

Correo electrónico:
rolmosjimenez@gmail.com
(Raquel Olmos-Jiménez)

• Recibido el 25 de enero de 2017;
• aceptado el 2 de mayo de 2017.

• DOI: 10.7399/fh.10762

Abstract

Objective: To assess the toxicity of a standardized triple intrathecal chemotherapy in onco-hematological adult patients and to establish risk factors of toxicity.

Method: Observational and prospective study of standardized triple intrathecal chemotherapy administrations in onco-hematologic adult patients for 18 months.

Results: There were some adverse events in 39.3% of the 56 administrations registered. 96.7% of the events were grade 1-2 and only 1 event was grade 3. The lower age of the patient and the greater difference between the administered drug volume and cerebrospinal fluid removed volume were shown as risk factors for toxicity.

Conclusions: The administration of standardized triple intrathecal chemotherapy was related to a low frequency of toxicity and most of adverse events were mild-moderate. The detection of adverse effects was significantly greater in young adults and in those administrations where the difference between cerebrospinal fluid remove volume and the administered drug was greater.

Resumen

Objetivo: Evaluar la toxicidad asociada a la administración de quimioterapia triple intratecal estandarizada en pacientes onco-hematológicos adultos e identificar los factores de riesgo asociados.

Método: Estudio observacional y prospectivo de las administraciones de quimioterapia triple intratecal estandarizada administradas a pacientes onco-hematológicos adultos durante 18 meses.

Resultados: Se registró algún evento adverso en el 39,3% de las 56 administraciones registradas. El 96,7% de los eventos fueron grado 1-2 y solo 1 evento fue grado 3. La menor edad del paciente y la mayor diferencia entre el volumen administrado y el líquido cefalorraquídeo extraído se mostraron como factores de riesgo de toxicidad.

Conclusiones: La administración de quimioterapia triple intratecal estandarizada estuvo relacionada con una baja frecuencia de toxicidad y la mayoría de los eventos adversos fueron de gravedad leve-moderada. La detección de efectos adversos fue significativamente mayor en adultos jóvenes y en aquellas administraciones en las que la diferencia entre el volumen de líquido cefalorraquídeo extraído y de fármaco administrado fue mayor.

KEYWORDS

Drug toxicity; Risk factors; Hematological neoplasms; Standardization; Intrathecal chemotherapy.

PALABRAS CLAVE

Toxicidad; Factores de riesgo; Neoplasias hematológicas; Estandarización; Quimioterapia intratecal.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introduction

Infiltration of neoplastic cells into the central nervous system (CNS) is a rare complication in patients with acute leukaemias and non-Hodgkin's lymphoma (NHL), but when it does occur, it is associated with a high morbidity and mortality rate¹.

The use of prophylaxis or neuromeningeal infiltration treatment is normally included in the treatment protocols and, in general, the administration of intrathecal chemotherapy is recommended. However, therapeutic suitability, the standard used and the drugs and doses to be administered in intrathecal therapy are not applied uniformly amongst countries and/or working groups, or even amongst different hospitals. In Spain, according to the QUIT survey, the combined administration of methotrexate, cytarabine and hydrocortisone, known as triple intrathecal (TIT) chemotherapy, is used in most cases^{2,3}.

In addition to this non-uniform application, there are few studies that evaluate tolerance of intrathecal chemotherapy administration. Furthermore, other aspects that, according to several authors, may affect toxicity, such as the volume, pH and osmolarity of the solution, as well as aspects of the administration technique, are not normally indicated in the existing studies and could affect the results^{4,5}.

Therefore, an internal hospital protocol was drafted to standardise preparation and provide recommendations for TIT administration.

The purpose of this study is to evaluate the toxicity associated with standardised administration of triple intrathecal chemotherapy and to identify associated risk factors.

Methods

A prospective observational study was conducted on all standardised TIT administrations given to adult haematology-oncology patients (age ≥ 18 years) over an 18-month period (January 2013 – June 2014). Patient follow-up was conducted until 31 July 2014.

Triple Intrathecal Chemotherapy

The methotrexate, cytarabine and hydrocortisone doses were extracted from the PETHEMA (Programa para el Estudio y Tratamiento de las Hemopatías Malignas, Programme for the Study and Treatment of Malignant Blood Disorders) protocols, at 12 mg, 30 mg and 20 mg, respectively. The final volume of the solution was 8 mL. The preparations were adjusted to pH and osmolarity values similar to those of cerebrospinal fluid (CSF), using 0.9% sodium chloride as a solvent (osmolarity approximately 300 mOsm/L) and adjusting the pH to 7.5 with sodium bicarbonate^{6,7}.

The preparations were sterile, non-pyrogenic and free of preservatives.

TIT Administration

Recommendations were established in order to improve tolerance: (1) extract a volume of CSF similar to the volume of TIT to be administered; (2) perform lumbar puncture (LP) with the patient seated or in the lateral decubitus position during administration; (3) use local anaesthetics prior to administration; (4) have the patient rest 2 hours in the supine position following administration.

Variables studied and statistical analysis

Adverse events (AE) occurring after administration of TIT chemotherapy were recorded, as well as several patient and administration-related variables that could have influenced toxicity. Adverse effects were defined and evaluated based on the CTCAE v4.0 classification⁸, and causality was studied using the Naranjo Scale⁹.

The relationship between the variables and the presence or absence of toxicity was analysed using the Chi-Square test (qualitative or categorical variables) or the Student-t or Mann-Whitney U tests (quantitative variables). A logistic regression analysis was conducted with toxicity as a dependent variable and variables in which a relationship with toxicity had been observed as covariates. Variables with p-values < 0.15 in univariate analysis were included in the multivariate regression model. A p-value of p < 0.05 was considered significant.

Results

A total of 56 standardised TIT administrations were recorded in 20 patients, with a mean age of 47.7 ± 13.8 years (Table 1).

Amongst all administrations, 94.6% were given as prophylaxis for CNS infiltration and only 3 procedures were performed as treatment, all in the same patient. The median number of TITs administered prior to the recorded TIT was 2 (interquartile range (IQR) = 0.25-7). The median time interval between administrations was 28 days (IQR = 20.5-51 days).

Prior craniio-spinal radiotherapy had not been administered in any of the patients, although total body irradiation (TBI) had been administered in 2 procedures (1 patient) and concomitant TBI had been administered in 10 procedures (17.9%) (5 patients). In 76.8% of the administrations, the patient was receiving concomitant chemotherapy, and in 75% the patient received a potentially neurotoxic antineoplastic drug.

All procedures were conducted by means of lumbar puncture. In 62.5% of administrations, the patient remained in a lateral decubitus position during the procedure, and following the procedure, 94.6% remained in a supine position. Local anaesthetics were used prior to administration in 19.6% of administrations. The post-puncture resting time was recorded in 24 administrations (42.8%), with a median time of 1 hour (IQR = 1-2h) and a maximum resting time of 4 hours. Complications arose during the procedure in just 2 cases; both were minor and did not require treatment.

The volume of TIT administered was 8 mL in all procedures, and the mean difference between the volume of drug administered and CSF extracted was 2.7 ± 2.2 mL (Range = 1-6.75 mL).

In 87.5% of the procedures the patient was hospitalised; the rest of the administrations were performed on an outpatient basis. The in-hospital observation time was 13 ± 11 days for inpatient care and 2.8 ± 0.7 hours for outpatient care.

AEs were recorded in 39.3% of the administrations (22), affecting 70% of the patients included in the study. In 95.5% of the administrations in which AEs were detected, the patients were receiving inpatient care. In 22.7% of the administrations in which AEs were detected, the patient was receiving concomitant TBI; in 86.4%, chemotherapy; and in 68.2%, a potentially neurotoxic antineoplastic drug.

In 8 procedures, more than one AE was detected (2 AEs in 7 procedures and 3 AEs in 1), with a total number of 31 AEs recorded in 7 clinical events (Table 2). The severity in 96.7% of the cases was minor to moderate; only one adverse event was level 3. Symptomatic treatment was required in 77.4% of the cases.

The median time to event onset following TIT administration was 20 hours (IQR = 4-48h). The median duration of the AEs was 48 hours (IQR = 5-144h).

Applying the Naranjo Scale, a probable causal relationship was established between the TIT and the AE in 6.5% of the AEs, with a possible relationship in 77.4% and an uncertain relationship in 16.1% of AEs.

When comparing the variables collected during the study, between TIT administrations in which toxicity was and was not detected, statistically significant differences were observed in (median [interquartile

Table 1. Clinical characteristics and demographics of the patients included

Sex, % (n)	
Male	75% (15)
Female	25% (5)
Diagnosis, % (n)	
NHL	50% (10)
ALL	30% (6)
AML	15% (3)
BPDCN	5% (1)
Existing Neurological Disorders	10% (2)
Leptomeningeal Disease	5% (1)

*Abbreviations: ALL: Acute Lymphoblastic Leukaemia; AML: Acute Myeloid Leukemia; NHL: Non-Hodgkin Lymphoma; BPDCN: Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm.

Table 2. Adverse events recorded and level of severity

Adverse Event	% administrations (n)	Level		
		1 (n)	2 (n)	3 (n)
Headache	23.2% (13)	9	4	-
Vomiting	17.9% (10)	8	2	-
Vertigo	5.3% (3)	1	1	1
Low Back Pain	3.6% (2)	2	-	-
Paresthesia	1.8% (1)	1	-	-
Sensorimotor Polyneuropathy	1.8% (1)	-	1	-
Presyncope	1.8% (1)	1	-	-

le range]: patient age [43 [31.5–53.7] vs. 52.5 [41.2–59.2] years, $p=0.019$], days between administrations [20 [4–32] vs. 31 [22–74], $p=0.010$], hospital observation time [360 [90–600] vs. 84 [3–462] hours, $p=0.042$] and in the difference in volume of CSF extracted and drug administered [3.2 [2.7–5] vs. 3 [0–3.6] ml, $p=0.036$]. No statistically significant differences were observed in: appearance of complications during the procedure, inpatient vs. outpatient care, purpose of the TIT (prophylaxis or treatment), prior or concomitant CNS irradiation, concomitant chemotherapy, concomitant neurotoxic drugs or number of prior TITs. The results of the logistic regression analysis for the variables associated with toxicity are shown in table 3.

Discussion

The administration of TIT chemotherapy, under the controlled conditions described, has proven to be a relatively safe procedure, with a single episode of level 3 toxicity; the rest of the adverse events recorded were of minor to moderate severity, and all cases were acute or subacute and self-limiting, requiring only symptomatic treatment. It is worth noting that in 86.4% of all administrations with an AE, the patient was receiving concomitant chemotherapy or radiotherapy, and in 68.2% the patient also received some type of neurotoxic drug, which makes it considerably complicated to determine whether these AEs were due to the TIT treatment or to the systemic treatment of haematological malignancies. Furthermore, most of the AEs recorded could be due to complications associated with the administration procedure itself, as they have been described as complications of the LP: post-puncture headache, low back pain, nerve root irritation, subdural haemorrhage, inter alia¹⁰. Due to this complexity in establishing a causal relationship between AEs and TIT, when using the Naranjo Scale, the relationship was considered positive in most cases and definite in none of them.

There are few published studies that describe toxicity due to TIT chemotherapy in adults¹¹⁻¹⁶. Furthermore, these studies vary greatly in their methodologies, making it extremely difficult to compare the results of the present study directly with those reported by other authors. Hitchins *et al.*¹¹, prospectively, and Kim *et al.*¹², retrospectively, focus their studies on patients with meningeal carcinomatosis due to solid tumours; neither describes the appearance of severe neurotoxicity. The studies by Huguet *et al.*¹³, Thomas *et al.*¹⁴ and Storrington *et al.*¹⁵ use TIT chemotherapy as part

of the treatment protocol for ALL in adults; only the study by Storrington *et al.* describes the appearance of level 1-2 headaches and nausea as a result of CNS prophylaxis, although no incidence data was provided¹⁵.

Pardo *et al.*¹⁶ retrospectively analysed toxicity associated with intrathecal administration of different drugs (TIT, methotrexate, cytarabine, trastuzumab and liposomal cytarabine) in a total of 627 procedures; an AE was recorded in 9.4% of cases. Excluding the administration of liposomal cytarabine, which is associated with greater toxicity, only 8% of the remaining 537 procedures (80% TIT) recorded an AE. However, unlike our study, 40.9% of them were considered severe. The adverse effect recorded most often by Pardo, as in our study, was headache, possibly attributed to the intrathecal chemotherapy, according to the Naranjo Scale. However, this author does not include emesis as an AE possibly related to IT administration, which may contribute to the difference in the results.

None of the studies cited describe the conditions for conducting the procedure, the volume of IT solution administered and whether a similar volume was extracted, or the method of preparation and final condition of the solution. Nor do they tend to indicate the use of premedication, position during the puncture or the amount of post-puncture rest, aspects that are indicated in this study as additional information. Of those factors, the only one of note is that the amount of rest was less than the recommended time.

Good TIT chemotherapy tolerance by the patients in our study seems to suggest that the TIT solution preparation and administration conditions are suited to achieving a good safety profile.

In a paediatric population, with the same methodology, toxicity was observed less frequently (16.7% of the procedures), although with a similar profile; most of the AEs detected were level 1-2, with vomiting, headache and low back pain the most frequent¹⁷.

As regards the relationship between toxicity and the study variables, only in the multivariate analysis did we observe a relationship to the age of the patient and the difference in volume extracted and administered.

Age acted as a protective factor in the appearance of toxicity, with a 0.95 risk that a patient of a certain age of will suffer an AE compared to that of a patient one year younger. Although a greater risk of toxicity has been described in older patients due to systemic chemotherapy, especially neurotoxicity with high doses of cytarabine, there are no data in the literature associating age in adult patients with toxicity due to IT chemotherapy. The relationship observed between lower age and toxicity may not be due specifically or exclusively to age, but rather to the fact that a more aggressive chemotherapy regimen tends to be used in younger patients, and systemic chemotherapy could influence the appearance of the toxicity described. Furthermore, the risk of emesis is greater in younger patients, and this adverse effect was included in our study due to its possible association with the IT treatment.

A greater difference between the CSF extracted and the volume administered acted as a risk factor in the development of toxicity. The appearance of headache, nausea, vomiting and obtundation, due to increased intracranial pressure when administering a volume of drugs greater than the CSF extracted, is described in the literature^{4,16}. However, despite the results obtained, it is not probable that an increase in intracranial pressure would occur due to a volume increase of 1 to 6.75 mL, taking into account that the volume of CSF in an adult is between 125 and 150 mL. Therefore, the underlying mechanism for this toxicity

Table 3. Logistic regression model for the presence of toxicity in triple intrathecal therapy administrations

Variable	UNIVARIATE		MULTIVARIATE	
	OR (CI 95%)	p	OR (CI 95%)	p
Patient Age	0.94 (0.90 – 0.98)	0.016	0.95 (0.91 – 0.99)	0.047
Number of days between TITs	0.99 (0.99 – 1.01)	0.289		
Hospital Observation Time	1.01 (1.00 – 1.01)	0.065	1.01 (1.00 – 1.09)	0.109
Difference in CSF Volume Extracted and Drugs Administered	1.32 (1.01 – 1.74)	0.047	1.39 (1.11 – 1.91)	0.046

Abbreviations: CI: Confidence Interval; CSF: Cerebrospinal Fluid, OR: Odds Ratio; CNS: Central Nervous System; TIT: Triple Intrathecal.

must be influenced by other factors, such as the rate at which the additional volume is administered¹⁵.

As regards limitations, note that the patient follow-up time may have been insufficient to detect the appearance of some adverse reactions related to IT chemotherapy in the long term. The 12.5% of outpatient administrations may have led to a loss of information, with a subsequent underestimated frequency of toxicity, especially in mild symptoms. Furthermore, the high level of complexity in the sample patients and the occasional difficulty in differentiating between toxicity due to the drug and to the procedure itself has made it difficult to establish a causal relationship between toxicity and IT chemotherapy.

Administration of triple intrathecal chemotherapy under controlled conditions has proven to have a good safety profile. The most frequent adverse events were minor-to-moderate intensity headache and vomiting. Risk factors for toxicity that were identified included lower patient age and greater difference between the volume of CSF extracted and that of the drugs administered.

Bibliography

1. Nagpal S, Recht L. Treatment and prophylaxis of hematologic malignancy in the central nervous system. *Curr Treat Options Neurol*. 2011;13(4):400-12.
2. Sancho JM, Morgades M, Arranz R, Fernandez-Abellan P, Deben G, Alonso N, et al. Practice of central nervous system prophylaxis and treatment in acute leukemias in Spain. Prospective registry study. *Med Clin*. [Barc] 2008;131(11):401-5.
3. Sancho JM, Morgades M, Alonso N, Deben G, Fernandez de SA, Vazquez L, et al. Prospective study on the practice of central nervous system prophylaxis and treatment in non-Hodgkin's lymphoma in Spain. *Med Clin*. [Barc] 2008;131(12):441-6.
4. Gil IG, Clemente BS, Oliveras AM, Cabanas Poy MJ, Hidalgo AE. Dosage of drugs for cerebrospinal administration. *Farm Hosp*. 2005;29(3):185-90.
5. Cradock JC, Kleinman LM, Rahman A. Evaluation of some pharmaceutical aspects of intrathecal methotrexate sodium, cytarabine and hydrocortisone sodium succinate. *Am J Hosp Pharm*. 1978;35:402-6.
6. Olmos-Jiménez R, Espuny-Miró A, Díaz-Carrasco MS, Fernández-Varón E, Valdeyrey-Pulido M, Cárceles-Rodríguez C. Stability of four standardized preparations of methotrexate, cytarabine, and hydrocortisone for intrathecal use. *J Oncol Pharm Pract*. 2016;22:659-65.
7. Olmos-Jiménez R, Espuny-Miró A, Cárceles-Rodríguez C, Díaz-Carrasco MS. Practical aspects of the use of intrathecal chemotherapy. *Farm Hosp*. 2017;41(1):105-29.
8. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. National Cancer Institute 2013 [cited 2016 Sep 11]; Available from: URL: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf
9. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239-45.
10. Sempere AP, Berenguer-Ruiz L, Lezcano-Rodas M, Mira-Berenguer F, Waez M. Lumbar puncture: its indications, contraindications, complications and technique. *Rev Neurol*. 2007;45(7):433-6.
11. Hitchens RN, Bell DR, Woods RL, Levi JA. A prospective randomized trial of single-agent versus combination chemotherapy in meningeal carcinomatosis. *J Clin Oncol*. 1987;5(10):1655-62.
12. Kim DY, Lee KW, Yun T, Park SR, Jung JY, Kim DW, et al. Comparison of intrathecal chemotherapy for leptomeningeal carcinomatosis of a solid tumor: methotrexate alone versus methotrexate in combination with cytosine arabinoside and hydrocortisone. *Jpn J Clin Oncol*. 2003;33(12):608-12.
13. Huguet F, Leguay T, Raffoux E, Thomas X, Beldjord K, Delabesse E, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAAL-2003 study. *J Clin Oncol*. 2009;27(6):911-8.
14. Thomas X, Boiron JM, Huguet F, Dombret H, Bradstock K, Vey N, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(20):4075-86.
15. Storrington JM, Minden MD, Kao S, Gupta V, Schuh AC, Schimmer AD, et al. Treatment of adults with BCR/ABL negative acute lymphoblastic leukaemia with a modified paediatric regimen. *Br J Haematol*. 2009;146(1):76-85.
16. Pardo-Moreno J, Fernández C, Arroyo R, Ruiz-Ocaña C, Concepción A, Cuadrado ML. Safety of intra-cerebrospinal fluid chemotherapy in onco-hematological patients: a retrospective analysis of 627 interventions. *J Neurooncol*. 2015;125:351-8.
17. Olmos-Jiménez R, Díaz-Carrasco MS, Galera-Miñarro A, Pascual-Gazquez JF, Espuny-Miró A. Evaluation of standardized triple intrathecal therapy toxicity in oncohematological pediatric patients. *Int J Clin Pharm*. (2016). DOI:10.1007/s11096-016-0408-0

Contribution to the scientific literature

To the best of our knowledge, this study is the first prospective study focusing on the evaluation of toxicity in the administration of intrathecal chemotherapy in a controlled setting in adult haematology-oncology patients. This study describes the use of standardised solutions of methotrexate, cytarabine and hydrocortisone in saline solution, with pH and osmolarity adjusted to the physiological range of cerebrospinal fluid. This description of the standardised solution, together with that of the controlled administration conditions, may be of great use to various professionals as, although the administration of intrathecal chemotherapy is widespread, there is very little pertinent information in the literature on these aspects.

It is important to highlight that this study evaluates real health results. It describes a protocol for using intrathecal chemotherapy that provides a good toxicity profile. It is also important to highlight the study of predictive toxicity factors that may help foresee the risk of toxicity in different populations.

VERSIÓN ESPAÑOLA

Introducción

La infiltración de células neoplásicas en el sistema nervioso central (SNC) es una complicación poco frecuente de los pacientes con leucemias agudas y linfomas no Hodgkin (LNH) pero que cuando aparece está asociada a una elevada morbimortalidad¹.

El uso de profilaxis o tratamiento de la infiltración neuromeningea suele incluirse en los protocolos de tratamiento y, en general, se recomienda la administración de quimioterapia intratecal. Sin embargo, la indicación terapéutica, la pauta utilizada y los fármacos y dosis a utilizar en la terapia intratecal no es una práctica homogénea entre países y/o grupos de trabajo o, incluso, entre distintos hospitales. En España, según el estudio QUIT, se utiliza mayoritariamente la administración conjunta de metotrexato, citarabina e hidrocortisona, conocido como quimioterapia triple intratecal (TIT)^{2,3}.

A esta práctica heterogénea, hay que añadirle el hecho de que existen pocos estudios que evalúen la tolerancia de la administración de quimioterapia intratecal; además, otros aspectos que según diversos autores

pueden afectar a la toxicidad, tales como el volumen, pH y osmolaridad de la mezcla, así como aspectos relacionados con la técnica de administración, no suelen indicarse en los estudios existentes y podrían afectar los resultados^{4,5}.

Por todo ello, se elaboró un protocolo intrahospitalario donde se estandarizaba la forma de preparación y se indicaban recomendaciones para la administración de la TIT.

El objetivo del presente estudio es evaluar la toxicidad asociada a la administración de quimioterapia triple intratecal estandarizada e identificar factores de riesgo asociados a la misma.

Métodos

Se realizó un estudio observacional y prospectivo de todas las administraciones de TIT estandarizada administradas a pacientes onco-hematológi-

cos adultos (edad ≥ 18 años) durante 18 meses (Enero 2013 – Junio 2014). Se realizó el seguimiento de los pacientes hasta el 31 de Julio de 2014.

Quimioterapia triple intratecal

Las dosis de metotrexato, citarabina e hidrocortisona se extrajeron de los protocolos PETHEMA (Programa para el Estudio y Tratamiento de las Hemopatías Malignas) siendo éstas 12 mg, 30 mg y 20 mg, respectivamente. El volumen final de la mezcla fue de 8 mL. Las preparaciones se ajustaron a valores de pH y osmolaridad similares a los del líquido cefalorraquídeo (LCR), utilizando como disolvente cloruro sódico 0,9% (osmolaridad aproximada 300 mOsm/L) y ajustando el pH entre 7,7,5 con bicarbonato sódico^{6,7}.

La preparaciones eran estériles, apirógenas y libres de conservantes.

Administración de la TIT

Se establecieron recomendaciones con el objetivo de mejorar la tolerancia: (1) extraer un volumen de LCR similar al volumen de TIT a administrar; (2) realizar la PL con el paciente en decúbito lateral o sedestación durante la administración; (3) usar anestésicos locales previos a la administración (4) mantener al paciente 2 horas en reposo en decúbito supino tras la administración.

Variables estudiadas y análisis estadístico

Se registraron los eventos adversos (EA) aparecidos tras la administración de la quimioterapia TIT, así como diferentes variables del paciente y de la administración que podían influir en la toxicidad. Los efectos adversos se definieron y evaluaron según la clasificación CTCAE v4.0⁸ y se estudió su causalidad mediante el Algoritmo de Naranjo⁹.

Se analizó la relación de las variables con la presencia o ausencia de toxicidad mediante el test de Chi-cuadrado (variables cualitativas o categóricas) o t-Student o U-Mann-Whitney (variables cuantitativas). Se realizó un análisis de regresión logística con la aparición de toxicidad como variable dependiente, y las variables en las que se había observado relación con la aparición de toxicidad como covariables. Las variables con $p < 0,15$ en el análisis univariante se incluyeron en el modelo de regresión multivariante. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Se registraron 56 administraciones de TIT estandarizada, en 20 pacientes, con una media de edad de $47,7 \pm 13,8$ años (Tabla 1).

El 94,6% de las administraciones se realizaron como profilaxis de la infiltración del SNC y solo 3 procedimientos se realizaron como tratamiento, todos en el mismo paciente. La mediana de TIT administradas previamente a la TIT registrada fue de 2 (Rango intercuartílico (RIQ)=0,25-7). La mediana del intervalo de tiempo entre administraciones fue de 28 días (RIQ=20,5-51 días).

No se había administrado radioterapia craneoespinal previa en ninguno de los pacientes, pero sí se había administrado previamente irradiación corporal total (ICT) en 2 procedimientos (1 paciente) y se administró ICT concomitante en 10 administraciones (17,9%) (5 pacientes). En el 76,8% de las administraciones el paciente estaba recibiendo concomitantemente quimioterapia y en el 75% algún antineoplásico potencialmente neurotóxico.

Todos los procedimientos se realizaron mediante PL, durante el procedimiento el paciente permaneció en decúbito lateral en el 62,5% de las administraciones y tras el procedimiento en el 94,6% permaneció en decúbito supino. Se utilizaron anestésicos locales previos a la administración en el 19,6% de las administraciones. El tiempo de reposo post-punción se registró en 24 administraciones (42,8%) siendo la mediana de 1 hora (RIQ=1-2h) y el tiempo máximo de reposo de 4 horas. Aparecieron complicaciones durante el procedimiento en sólo 2 casos, ambas fueron leves y no necesitaron tratamiento.

El volumen de TIT administrado fue de 8 mL en todos los procedimientos y la diferencia media entre el volumen de fármaco administrado y de LCR extraído fue de $2,7 \pm 2,2$ mL (Rango=1-6,75 mL).

En el 87,5% de los procedimientos el paciente estaba ingresado y el resto de administraciones se realizaron en régimen ambulatorio. El tiempo de

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos

Sexo, % (n)	
Hombre	75% (15)
Mujer	25% (5)
Diagnóstico, % (n)	
LNH	50% (10)
LAL	30% (6)
LAM	15% (3)
NCDPB	5% (1)
Alteraciones Neurológicas Previas	10% (2)
Enfermedad Leptomeníngea	5% (1)

* Abreviaturas: LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica; LAM: Leucemia Aguda Mieloide; LNH: Linfoma no Hodking; NCDPB: Neoplasia Células Dendríticas Plasmocitoides Blásticas.

observación hospitalaria fue de 13 ± 11 días en los pacientes ingresados y $2,8 \pm 0,7$ horas en los pacientes ambulatorios.

En el 39,3% de las administraciones (22) se registró algún EA, afectando al 70% de los pacientes incluidos en el estudio. El 95,5% de las administraciones donde se detectó algún EA tuvo lugar en pacientes ingresados. En el 22,7% de las administraciones donde apareció algún EA el paciente estaba recibiendo concomitantemente ICT, en el 86,4% quimioterapia y en el 68,2% algún fármaco potencialmente neurotóxico.

En 8 procedimientos apareció más de un EA (2 EA en 7 procedimientos y 3 EA en 1), siendo el número total de EA registrados de 31 divididos en 7 eventos clínicos (Tabla 2). El 96,7% tuvieron una gravedad leve-moderada, sólo un evento adverso fue de grado 3. Se precisó tratamiento sintomático en el 77,4% de los casos.

La mediana de tiempo de inicio de los eventos desde la administración de la terapia TIT fue de 20 horas (RIQ=4-48h). La mediana de duración de los EA fue de 48 horas (RIQ=5-144h).

Aplicando el Algoritmo de Naranjo se obtuvo una relación de causalidad entre la TIT y el EA probable en el 6,5% de los EA, posible en el 77,4% y dudosa en el 16,1%.

Al comparar las variables recogidas durante el estudio entre las administraciones de TIT donde se detectó o no toxicidad, se observaron diferencias estadísticamente significativas en (mediana [Rango Intercuartílico]): edad del paciente [43[31,5-53,7] vs. 52,5[41,2-59,2] años, $p=0,019$], intervalo de días entre administraciones [20[4-32] vs. 31 [22-74], $p=0,010$], tiempo de observación hospitalaria [360[90-600] vs. 84[3-462] horas, $p=0,042$] y en la diferencia entre volumen de LCR extraído y de fármaco administrado [3,2[2,7-5] vs. 3[0-3,6] mL, $p=0,036$]. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en: aparición de complicaciones durante el procedimiento, régimen de ingreso hospitalario, indicación de la

Tabla 2. Eventos adversos registrados y grado de gravedad

Evento adverso	% administraciones (n)	Grado		
		1 (n)	2 (n)	3 (n)
Cefalea	23,2% (13)	9	4	-
Vómitos	17,9% (10)	8	2	-
Vértigos	5,3% (3)	1	1	1
Dolor lumbar	3,6% (2)	2	-	-
Parestesias	1,8% (1)	1	-	-
Polineuropatía sensitivo-motora	1,8% (1)	-	1	-
Presincope	1,8% (1)	1	-	-

Tabla 3. Modelo de regresión logística para la presencia de toxicidad en las administraciones de terapia triple intratecal

Variable	UNIVARIANTE		MULTIVARIANTE	
	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
Edad paciente	0,94 (0,90 – 0,98)	0,016	0,95 (0,91 – 0,99)	0,047
Intervalo de días entre TIT	0,99 (0,99 – 1,01)	0,289		
Tiempo de observación hospitalaria	1,01 (1,00 – 1,01)	0,065	1,01 (1,00 – 1,09)	0,109
Diferencia volumen LCR extraído y de fármaco administrado	1,32 (1,01 – 1,74)	0,047	1,39 (1,11 – 1,91)	0,046

Abreviaturas: IC: Intervalo de Confianza; LCR: Líquido cefalorraquídeo, OR: Odds Ratio; SNC: Sistema Nervioso Central; TIT: Triple Intratecal.

TIT (profilaxis o tratamiento), irradiación SNC previa o concomitante, quimioterapia concomitante, fármacos neurotóxicos concomitantes o número de TIT previas. Los resultados del análisis de regresión logística para las variables que se asociaron con toxicidad se muestran en la tabla 3.

Discusión

La administración de quimioterapia TIT, en las condiciones protocolizadas descritas, se ha mostrado como un procedimiento relativamente seguro, con un único episodio de toxicidad grado 3; el resto de los eventos adversos registrados fueron de gravedad leve-moderada, siendo todos de aparición aguda o sub-aguda y autolimitados, requiriendo sólo tratamiento sintomático. Cabe destacar que en el 86,4% de las administraciones donde apareció algún EA el paciente estaba recibiendo concomitantemente quimioterapia o radioterapia y en el 68,2% algún fármaco neurotóxico, lo que complica considerablemente diferenciar si estos EA eran debidos al tratamiento TIT o al tratamiento sistémico de la neoplasia maligna hematológica. Además, la mayoría de los EA registrados podrían ser debidos a las complicaciones asociadas al propio procedimiento de administración, ya que se han descrito como complicaciones de la PL: cefalea post-punción, lumbalgia, irritación de raíces nerviosas, hemorragia subdural, entre otras¹⁰. Debido a esta complejidad para el establecimiento de la relación de causalidad entre los EA y la TIT, al utilizar el Algoritmo de Naranjo, se consideró la relación posible en la mayoría de los casos y en ninguno definida.

Existen pocos estudios publicados que describan la toxicidad debida a la quimioterapia TIT en adultos¹¹⁻¹⁶; además, estos estudios presentan una gran variabilidad metodológica, lo que dificulta extremadamente la comparación directa de los resultados del presente estudio con los comunicados por otros autores. Hitchins y col.¹¹ de forma prospectiva y Kim y col.¹² retrospectivamente, centran sus estudios en pacientes con carcinomatosis meníngea por tumores sólidos; ninguno de los dos describe la aparición de neurotoxicidad grave. En los estudios de Huguet y col.¹³, Thomas y col.¹⁴ y Storrington y col.¹⁵ se utiliza quimioterapia TIT como parte del protocolo de tratamiento de LAL en adultos; sólo el estudio de Storrington y col. describe la aparición de cefalea y náuseas grado 1-2 como consecuencia de la profilaxis del SNC, aunque sin dar datos de incidencia¹⁵.

Pardo y col.¹⁶ analizaron retrospectivamente la toxicidad asociada a la administración intratecal de diversos fármacos (TIT, metotrexato, citarabina, trastuzumab y citarabina liposomal) en un total de 627 procedimientos; se registró algún EA en el 9,4% de los mismos. Excluyendo la administración de citarabina liposomal, asociada a mayor toxicidad, solo en el 8% de los 537 procedimientos restantes (80% TIT) se registró algún EA, pero, a diferencia de nuestro estudio, el 40,9% de estos fueron considerados graves. El efecto adverso mayoritario registrado por Pardo, al igual que en nuestro estudio, fue la cefalea, atribuida posiblemente, según el Algoritmo de Naranjo, a la quimioterapia intratecal. Sin embargo, este autor no recoge la emesis como EA con posible relación con la administración IT, lo que puede contribuir a la diferencia en los resultados.

Ninguno de los estudios citados describe las condiciones de realización del procedimiento, el volumen de mezcla IT administrado y si se extrajo un volumen similar, la forma de preparación de la mezcla y las condiciones finales de la misma. Tampoco suelen indicarse el uso de premedicación, la posición durante la punción o el tiempo de reposo post-punción, aspectos que sí se han recogido en este estudio, como

información adicional. De ellos solo destacar que el tiempo de reposo fue inferior al recomendado.

La buena tolerancia de los pacientes a la quimioterapia TIT en nuestro estudio parece sugerir que las condiciones de preparación y administración de la mezcla TIT son adecuadas para conseguir un buen perfil de seguridad.

En población pediátrica, con igual metodología, se ha observado una menor frecuencia de aparición de toxicidad (16,7% de los procedimientos), aunque con un perfil similar, siendo la mayoría de los EA detectados grado 1-2 y destacando como más frecuentes la aparición de vómitos, cefalea y dolor lumbar¹⁷.

En cuanto a la relación de la toxicidad con las variables a estudio, sólo se observó en el análisis multivariante una relación con la edad del paciente y la diferencia de volumen extraído y administrado.

La edad se comportó como un factor protector de la aparición de toxicidad, siendo 0,95 el riesgo de un paciente de una determinada edad de sufrir un EA comparado con el de un paciente que tiene un año menos. Aunque está descrito el mayor riesgo de toxicidad por quimioterapia sistémica en pacientes de mayor edad, especialmente de neurotoxicidad con

dosis altas de citarabina, no existen datos en la literatura que asocien la edad en los pacientes adultos con la aparición o no de toxicidad por quimioterapia IT. La relación observada entre la menor edad y la toxicidad podría no ser debida propiamente o exclusivamente a la edad, sino a que en los pacientes más jóvenes se suelen utilizar regímenes de quimioterapia más intensivos, pudiendo influir la quimioterapia sistémica en la aparición de la toxicidad descrita. Además, el riesgo de emesis es mayor en pacientes jóvenes y este efecto adverso se incluyó en nuestro estudio por su posible asociación al tratamiento IT.

La mayor diferencia de LCR extraído y volumen administrado se comportó como un factor de riesgo de desarrollo de toxicidad. La aparición de cefalea, náuseas, vómitos y obnubilación, por aumento de la presión intracraneal al administrar un volumen de fármaco mayor del LCR que se extrae, está descrito en la literatura^{4,16}. Sin embargo, a pesar de los resultados obtenidos, no es probable que se produjese un aumento de la presión intracraneal por aumento del volumen en un rango de 1 a 6,75 mL, teniendo en cuenta que el volumen de LCR en una persona adulta es de 125 a 150 mL. Luego el mecanismo subyacente para esta toxicidad debe estar influido por otros factores, como la velocidad de administración de ese volumen adicional¹⁵.

En cuanto a las limitaciones, destacar que el tiempo de seguimiento de los pacientes, puede haber sido insuficiente para detectar la aparición de algunas reacciones adversas a largo plazo relacionadas con la quimioterapia IT. El 12,5% de administraciones en régimen ambulatorio puede haber ocasionado una pérdida de información, con la consiguiente infraestimación de la frecuencia de aparición de toxicidad, especialmente en síntomas leves. Además, la elevada complejidad de los pacientes de la muestra y la dificultad de diferenciación, en ocasiones, entre la toxicidad debida al fármaco o al propio procedimiento ha complicado el establecimiento de la relación causal de la toxicidad con la quimioterapia IT.

La administración de la quimioterapia triple intratecal en las condiciones protocolizadas ha mostrado un buen perfil de seguridad. Los eventos adversos más frecuentes fueron la aparición de cefalea y vómitos de intensidad leve-moderada. Se identificaron como factores de riesgo para la aparición de toxicidad la menor edad del paciente y la mayor diferencia entre el volumen de LCR extraído y de fármaco administrado.

Aportación a la literatura científica

Según nuestro conocimiento, este estudio es el primer estudio prospectivo focalizado en evaluar la toxicidad de la administración de quimioterapia intratecal en condiciones protocolizadas de uso en pacientes onco-hematológicos adultos. En este estudio se describe la utilización de mezclas estandarizadas de metotrexato, citarabina e hidrocortisona en suero fisiológico, con ajuste de pH y osmolaridad al rango fisiológico del líquido cefalorraquídeo. Esta descripción de la mezcla estandarizada junto con la de las condiciones protocolizadas

de administración puede ser de gran utilidad para los diferentes profesionales, ya que aunque la administración de quimioterapia intratecal está ampliamente extendida, existe muy poca información al respecto en la literatura sobre estos aspectos.

Es importante destacar que este estudio evalúa resultados reales en salud, describe el protocolo de uso de quimioterapia intratecal con el que se obtiene un buen perfil de toxicidad. También es importante destacar, el estudio de factores predictores de toxicidad que puede ayudar en la predicción del riesgo de toxicidad según los diferentes grupos de población.

Bibliografía

1. Nagpal S, Recht L. Treatment and prophylaxis of hematologic malignancy in the central nervous system. *Curr Treat Options Neurol*. 2011;13(4):400-12.
2. Sancho JM, Morgades M, Arranz R, Fernandez-Abellan P, Deben G, Alonso N, *et al*. Practice of central nervous system prophylaxis and treatment in acute leukemias in Spain. Prospective registry study. *Med Clin. (Barc)* 2008;131(11):401-5.
3. Sancho JM, Morgades M, Alonso N, Deben G, Fernandez de SA, Vazquez L, *et al*. Prospective study on the practice of central nervous system prophylaxis and treatment in non-Hodgkin's lymphoma in Spain. *Med Clin. (Barc)* 2008;131(12):441-6.
4. Gil IG, Clemente BS, Oliveras AM, Cabanas Poy MJ, Hidalgo AE. Dosage of drugs for cerebrospinal administration. *Farm Hosp*. 2005;29(3):185-90.
5. Craddock JC, Kleinman LM, Rahman A. Evaluation of some pharmaceutical aspects of intrathecal methotrexate sodium, cytarabine and hydrocortisone sodium succinate. *Am J Hosp Pharm*. 1978;35:402-6.
6. Olmos-Jiménez R, Espuny-Miró A, Díaz-Carrasco MS, Fernández-Varón E, Valdeyrey-Pulido M, Cárceles-Rodríguez C. Stability of four standardized preparations of methotrexate, cytarabine, and hydrocortisone for intrathecal use. *J Oncol Pharm Pract*. 2016;22:659-65.
7. Olmos-Jiménez R, Espuny-Miró A, Cárceles-Rodríguez C, Díaz-Carrasco MS. Practical aspects of the use of intrathecal chemotherapy. *Farm Hosp*. 2017;41(1):105-29.
8. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. National Cancer Institute 2013 [cited 2016 Sep 11]; Available from: URL: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf
9. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, *et al*. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239-45.
10. Sempere AP, Berenguer-Ruiz L, Lezcano-Rodas M, Mira-Berenguer F, Waez M. Lumbar puncture: its indications, contraindications, complications and technique. *Rev Neurol*. 2007;45(7):433-6.
11. Hitchins RN, Bell DR, Woods RL, Levi JA. A prospective randomized trial of single-agent versus combination chemotherapy in meningeal carcinomatosis. *J Clin Oncol*. 1987;5(10):1655-62.
12. Kim DY, Lee KW, Yun T, Park SR, Jung JY, Kim DW, *et al*. Comparison of intrathecal chemotherapy for leptomeningeal carcinomatosis of a solid tumor: methotrexate alone versus methotrexate in combination with cytosine arabinoside and hydrocortisone. *Jpn J Clin Oncol*. 2003;33(12):608-12.
13. Huguet F, Leguay T, Raffoux E, Thomas X, Beldjord K, Delabesse E, *et al*. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL2003 study. *J Clin Oncol*. 2009;27(6):911-8.
14. Thomas X, Boiron JM, Huguet F, Dombret H, Bradstock K, Vey N, *et al*. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(20):4075-86.
15. Storrington JM, Minden MD, Kao S, Gupta V, Schuh AC, Schimmer AD, *et al*. Treatment of adults with BCR-ABL negative acute lymphoblastic leukaemia with a modified paediatric regimen. *Br J Haematol*. 2009;146(1):76-85.
16. Pardo-Moreno J, Fernández C, Arroyo R, Ruiz-Ocaña C, Concepción A, Cuadrado ML. Safety of intra-cerebrospinal fluid chemotherapy in onco-haematological patients: a retrospective analysis of 627 interventions. *J Neurooncol*. 2015;125:351-8.
17. Olmos-Jiménez R, Díaz-Carrasco MS, Galera-Miñarro A, Pascual-Gazquez JF, Espuny-Miró A. Evaluation of standardized triple intrathecal therapy toxicity in oncohematological pediatric patients. *Int J Clin Pharm*. [2016]. DOI:10.1007/s11096-016-0408-0

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- Bastida C, Grau A, Márquez M, Tuset M, De Lazzari E, Martínez E, et al. Polypharmacy and potential drug-drug interactions in an HIV-infected elderly population. Farm Hosp. 2017;41(5):618-624.
- Bastida C, Grau A, Márquez M, Tuset M, De Lazzari E, Martínez E, et al. Polifarmacia e interacciones farmacológicas potenciales en una población envejecida con infección por el VIH. Farm Hosp. 2017;41(5):618-624.



ORIGINAL BREVE

Artículo bilingüe inglés/español

Polypharmacy and potential drug-drug interactions in an HIV-infected elderly population

Polifarmacia e interacciones farmacológicas potenciales en una población envejecida con infección por el VIH

Carla Bastida¹, Ana Grau², Mónica Márquez², Montse Tuset¹, Elisa De Lazzari³, Esteban Martínez², Josep María Gatell²

¹Pharmacy Service, Hospital Clínic, Barcelona. ²Infectious Diseases Service, Hospital Clínic, Barcelona. ³Biostatistics. Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica, Hospital Clínic, Barcelona. Spain.

Autor para correspondencia

Correo electrónico:
cbastida@clinic.ub.es
(Carla Bastida)

Recibido el 27 de febrero de 2017;
aceptado el 1 de mayo de 2017.
DOI: 10.7399/fh.10778

Abstract

Objective: Comorbidities associated with the ageing of the HIV+ population may require chronic treatment. Our aim is to determine the degree of polypharmacy and the number of potential drug-drug interactions, as well as the relationship between both variables in a HIV-infected population over the age of 65.

Methods: Descriptive transversal study targeting HIV+ patients aged ≥65, attended in a Spanish hospital in 2014. The prevalence of polypharmacy (≥5 drugs) and potential drug-drug interactions were assessed, and also risk factors associated with such.

Results: 265 subjects aged ≥65 years were identified, 197 of whom were on antiretroviral treatment and had data about their electronic prescription. 93% were polymedicated. The patients whose antiretroviral treatment included a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) demonstrated a fourfold probability of being polymedicated. 65% of the patients showed at least one potential drug-drug interaction and 6.6% a severe potential drug-drug interaction. The risk of interaction was significantly associated with the number of prescribed drugs (incidence rate ratio per prescribed drug, CI 95%: 1.18 (1.14;1.22; p<0.0001) and with the use of protease inhibitors (PI) (incidence rate ratio, CI 95%: 1.65 (1.28;2.11; p=0.0001)).

Conclusion: Polypharmacy has a high prevalence and is more common in patients treated with NNRTI. The number of potential drug-drug interactions increase with the number of prescribed drugs and is higher in those patients on PI.

Resumen

Objetivo: Las comorbilidades asociadas al envejecimiento de la población VIH+ pueden requerir tratamientos crónicos. Nuestro objetivo es determinar el grado de polifarmacia y el número de interacciones farmacológicas potenciales, así como la relación entre ambas variables en un grupo de población VIH+ mayor de 65 años.

Métodos: Estudio descriptivo transversal en pacientes VIH+≥65 años atendidos en un hospital español en 2014. Se evaluó la prevalencia de polimedicación (≥5 fármacos) y se analizaron las interacciones farmacológicas potenciales y los factores de riesgo asociados a ellas.

Resultados: Se identificaron 265 sujetos ≥65 años, de los cuales 197 recibían tratamiento antirretroviral y tenían datos en la receta electrónica. El 93% estaban polimedcados. Los pacientes cuyo tratamiento antirretroviral incluía un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN) presentaban una probabilidad cuatro veces mayor de estar polimedcados. El 65% de los pacientes presentó al menos una interacción potencial y el 6,6% una interacción potencial grave. El riesgo de interacciones se asoció significativamente al número de fármacos prescritos (razón de tasas de incidencia por fármaco prescrito con IC 95%: 1,18 (1,14;1,22; p<0,0001)) y a los inhibidores de la proteasa (IP) (razón de tasas de incidencia IC 95%: 1,65 (1,28;2,11; p=0,0001)).

Conclusión: La prevalencia de la polifarmacia es muy alta y más frecuente en los pacientes tratados con ITINN. El número de interacciones farmacológicas potenciales aumenta con el número de fármacos prescritos y es mayor en los pacientes tratados con IP.

KEYWORDS

Aged; Drug interactions; HIV infection; Polypharmacy.

PALABRAS CLAVE

Infección VIH; Interacciones farmacológicas; Mayores; Polifarmacia.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introduction

Although it is currently not possible to eradicate HIV infection, high activity antiretroviral therapy (ART) has made it possible to reduce mortality and turn it into a chronic disease.

Life expectancy for the general population in Spain is increasingly longer, being in 2014 of 85.6 years for women and 80.1 years for men. There is a progressively growing number of people over the age of 65 and a parallel increase in comorbidity that require chronic treatment. The same is true for the population infected by HIV¹.

Polypharmacy or polymedication is associated with greater complexity in the management of therapeutic treatment and with increased risk of adverse events and drug-drug interactions, mismedication, reduced adherence to treatment and falls². It is also related to an increase in hospitalisation and mortality³. Taking into account that standard ART is based on the simultaneous administration of 3 different drugs⁴, polypharmacy is common¹. Nevertheless, there is little data on the population infected by HIV over the age of 65.

Therefore, the aim of this study is to determine the level of polypharmacy and the number of potential drug-drug interactions, as well as the relationship between both variables, in a group of patients infected by HIV over the age of 65 belonging to a large cohort of HIV+ patients.

Methods

Descriptive cross-sectional study conducted at a tertiary Spanish university hospital with over 4,500 HIV-infected patients under active follow-up. It included all patients ≥ 65 years of age who received antiretroviral treatment and had a chronic medication record in the CatSalut's Electronic Prescription System (SIRE) in November 2014. Transfers and *exitus* were excluded. Polypharmacy was defined as taking 5 or more drugs². Clinical variables (time since HIV diagnosis, HIV transmission mode, acquired immune deficiency syndrome (AIDS) diagnosis, viral load, CD4 lymphocyte count and hepatitis C virus serology) and demographics (age and gender) were evaluated, as well as the ART and concomitant medication, which was classified according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System.

A screening for potential drug-drug interactions was conducted with the HIV Interactions database from the Hospital Clínic de Barcelona⁵ and the HIV Drug Interactions database from the University of Liverpool⁶. Later, they were classified according to their relevance, defining them as moderate if they required monitoring/dosage adjustment and severe if their concomitant use was contraindicated/not recommended^{5,6}. They were also classified according to whether the interaction type was pharmacokinetic or pharmacodynamic, and whether it affected the ART or the chronic medication.

The study was not assessed by a clinical research ethics board, as it was not deemed to affect the care given to the patients at the hospital.

The statistical analysis was conducted with version 13 of the Stata program. The categorical variables were expressed with absolute frequencies and percentages. The continuous variables with average and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR). To evaluate possible differences between the polymedicated and non-polymedicated groups of patients, the Chi-squared test or the Fisher's exact test was used for qualitative variables and the Student's t-test or Mann-Whitney U test for quantitative variables. A logistical regression was conducted to identify factors (demographic, clinical and ART) associated with polymedication and a Poisson regression to assess variables associated with the incidence of interactions. Bilateral values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results

In our cohort of HIV+ patients, we identified 6% ($n=265$) of subjects ≥ 65 years. Sixty-eight patients were excluded due to transfer to other regions ($n=2$), *exitus* ($n=7$), lack of data in SIRE ($n=58$) or because of not receiving antiretroviral therapy ($n=1$). The remaining 197 patients were included in the study. 80% were men and the average age was 71 years. The characteristics of the population are summarised in table 1. The statistical analysis showed no significant differences in the demographic

and clinical variables between polymedicated and non-polymedicated patients.

One hundred and eighty-three patients (93%) were polymedicated. The average \pm SD of drugs associated with the ART was 5.6 ± 3.0 and most of them were used to treat diseases associated with the cardiovascular system, metabolism and the central nervous system.

57% of the patients received 2 nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NRTI) and 1 non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NNRTI), 33% 2 NRTI and 1 protease inhibitors (PI), 20% 2 NRTI with one integrase inhibitor (INI). A single patient could receive drugs from several of these families. The remaining 1% used other less common combinations. In the logistical regression model, patients whose ART included a NNRTI had a significantly higher probability of being polymedicated (OR adjusted for age with CI 95%: 4.29 (1.27;14.52); $p=0.0193$).

65% of the patients had at least one potential drug-drug interaction, and 6.6% had a severe potential interaction. 33% had two or more potential interactions. A total of 259 potential interactions were detected, of which 92% were pharmacokinetic and the rest (8%) pharmacodynamic. 82% of the interactions affected only the drug belonging to the chronic medication, 8% affected only the ART and 10% affected both. Of the interactions that affected the drug from the chronic medication, 56% compromised the efficacy of the treatment, while 42% could cause toxicity. The consequence of the interaction is unknown in 4 cases, although they probably could have affected efficacy or toxicity. Amongst the interactions that affected the ART, 45% could reduce efficacy and 55% could increase toxicity.

Interactions were observed in 72% of the patients treated with PIs, in 68% of the patients with NNRTIs and in 51% of those treated with INIs. The number of interactions was significantly higher in patients treated with PIs compared to the rest (incidence rate ratio with CI 95%: 1.65 (1.28;2.11); $p=0.0001$).

Also, a statistically significant association was observed between the number of prescribed drugs and the number of interactions (incidence rate ratio by prescribed drug with CI 95%: 1.18 (1.14;1.22); $p < 0.0001$).

Figure 1 shows the prevalence of potential drug-drug interactions based on the number of prescribed drugs and antiretroviral treatment.

Regarding associated chronic treatment, the risk of interaction was significantly higher in patients that received drugs to treat pathologies of the alimentary tract and metabolism (ATC: group A; incidence rate ratio with CI 95%: 1.99 (1.44;2.75, $p < 0.0001$)), nervous system (ATC: group N; incidence rate ratio with CI 95%: 1.72 (1.32;2.23, $p < 0.0001$)), genito urinary system and sex hormones (ATC: group G; incidence rate ratio with CI 95%: 1.67 (1.28;2.18, $p < 0.0001$)), musculo-skeletal system (ATC: group M; incidence rate ratio with CI 95%: 1.61 (1.20;2.15, $p < 0.0015$)), cardiovascular system (ATC: group C; incidence rate ratio with CI 95%: 1.57 (1.12;2.21, $p=0.0083$)) and of the blood and blood forming organs (ATC: group B; incidence rate ratio with CI 95%: 1.29 (1.01;1.65, $p=0.0413$)).

Discussion

The results of our study confirm that polymedication is almost universal in patients over the age of 65. Marzolini *et al.* agree that polypharmacy is common in the population of elderly HIV-infected adults¹. The prevalence of polymedication in our cohort (93%) is greater than described by Guthrie *et al.* in the general population in Scotland⁷. These authors found that, in 2010, approximately 40% of patients over the age of 65 took ≥ 5 drugs and 10% ≥ 10 drugs. This major difference in prevalence of polymedication may possibly be due to the fact that the appearance of comorbidities associated with age occurs 10 years sooner in the HIV+ population than in the general population and that ART itself includes 3 drugs⁸. As a consequence, there is an earlier use of medication for the treatment of these comorbidities in the HIV-positive population. The types of drugs most commonly used in our cohort of patients coincides with previous studies^{1,2,9}, with a greater use of statins, antihypertensives, antacids, vitamins, antidiabetics, antidepressant, antipsychotics and androgens.

As regards the demographic characteristics, as in previous studies^{1,2}, in our study's population there was a predominance of male patients and the primary mode of HIV transmission was men who had sex with men. In this age group, no differences were observed compared to the rest of our cohort.

Table 1. Characteristics of the HIV-positive population ≥ 65 years

Variable	Global	Men	Women
Patients, n (%)	197	157 (79.7)	40 (20.3)
Age, Median ± SD	71.2±5.4	71.1±5.4	71.5±5.4
Transmission mode, n (%)			
– HMSX and non-IDU	93 (47.2)	91 (58.0)	2 (5.0)
– HTSX and non-IDU	73 (37.1)	40 (25.5)	33 (82.5)
– Unknown	17 (8.6)	14 (8.9)	3 (7.5)
– IDU (unspecified sexual orientation)	2 (1.0)	1 (0.6)	1 (2.5)
– HMSX and IDU	2 (1.0)	2 (1.3)	0 (0)
– Bisexual and non-IDU	8 (4.1)	8 (5.1)	0 (0)
– Transfusion (unrelated to haemophilia)	2 (1.0)	1 (0.6)	1 (2.5)
Time since HIV diagnosis, Median in years ± SD	16.1±6.4	16.1±6.7	16.4±5.1
AIDS diagnosis, n (%)	66 (33.5)	58 (36.9)	8 (20.0)
Time since AIDS diagnosis, Median in years ± SD	15.9±5.9	16.1±5.9	14.9±6.1
Indetectable viral load (<37 copies/mL), n (%)	189 (95.9)	150 (95.5)	39 (97.5)
CD4 lymphocyte count (cell/mm ³), Median ± SD	550.1±255.2	528.5±247.9	635.1±268.9
VHC+ serology, n (%)	17 (8.6)	11 (7.0)	6 (15.0)
Number of drugs belonging to the chronic treatment, Average ± SD	5.6±3.0	5.5±3.0	5.8±3.2

AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome; HCV: Hepatitis C Virus; HIV: Human Immunodeficiency Virus; HMSX: Homosexual; HTSX: Heterosexual; IDU: Intravenous Drug User; SD: standard deviation.

Approximately two-thirds of our patients had some potential drug-drug interaction, and 6.6% had a severe potential interaction. Most were pharmacokinetic and were related to non-antiretroviral drugs, as in the studies of Marzolini *et al.*¹ and Greene *et al.*².

The results show that the probability of drug-drug interaction increases with the number of prescribed drugs, illustrating one of the consequences

of polypharmacy. Besides, the greater prevalence of interactions in patients treated with PIs suggests that the use of INIs or NNRTIs would be a safer option in polymedicated patients. Thus, the differences in the ART used in the polymedicated and non-polymedicated groups (lower use of PIs and greater use of NNRTIs in polymedicated patients) can be explained, in part, by the intent to avoid drug-drug interactions.

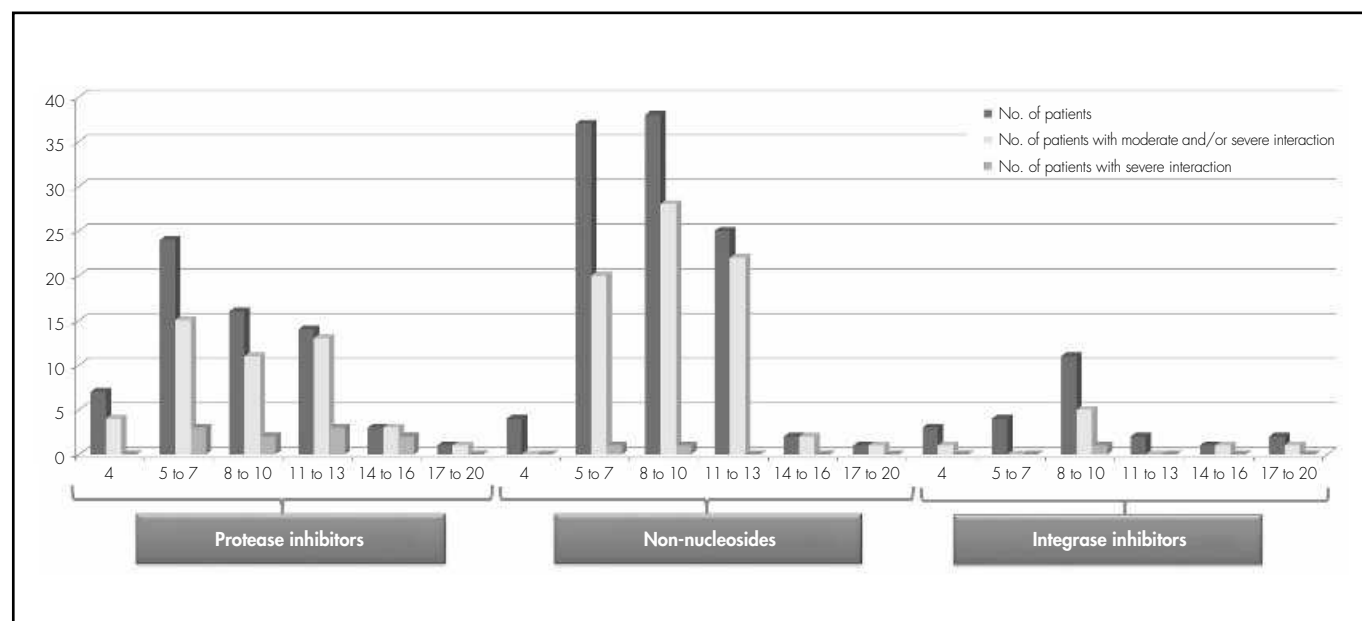


Figure 1. Prevalence of potential drug-drug interactions based on the number of prescribed drugs and antiretroviral treatment. Based on the type of antiretroviral treatment, you can see, on the x-axis, the total number of drugs (including antiretroviral treatment [combination of 3 drugs] and the treatment belonging to chronic medication) and, on the y-axis: the total number of patients receiving it, number of patients with at least a moderate potential drug-drug interaction and number of patients with a severe potential drug-drug interaction.

Our results, similar to those observed in other studies^{8,10}, indicate that special attention should be paid in patients treated with Pls. A high risk of interactions is also estimated in patients treated with cobicistat, although at the time of the study, only two patients received it, as it was just starting to be used as part of the ART. Nor should we forget the interactions between chronic non-antiretroviral medication drugs, which have not been assessed in our study.

One limitation of the study is that we are not aware of the current situation of the 58 patients with no data in the SIRE; that is, we do not actually know whether they did not receive other drugs or their treatment was not recorded. However, we must highlight that the study was conducted in one of the largest cohorts of patients infected with HIV in our country.

In conclusion, our results provide evidence that the prevalence of polypharmacy in elderly HIV+ patients is very high and more frequent in patients treated with NNRTIs. The number of potential drug-drug interactions increases with the number of prescribed drugs and is greater in patients treated with Pls. These data support the need to change the care given to patients with HIV², periodically reviewing the medication and incorporating the guidelines for drug usage in the elderly, which should be adapted to the population infected with HIV¹⁰. Given its complexity, a multidisciplinary approach is required.

Bibliography

- Marzolini C, Back D, Weber R, Furrer H, Cavassini M, Calmy A, et al. Ageing with HIV: medication use and risk for potential drug-drug interactions. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(9):2107-11.
- Greene M, Steinman MA, McNicholl IR, Valcour V. Polypharmacy, drug-drug interactions, and potentially inappropriate medications in older adults with human immunodeficiency virus infection. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(3):447-53.
- Acquah R, Graham H, Winter A. Quantifying polypharmacy in a large HIV-infected cohort. *HIV Med.* 2015;16(9):583-4.
- Panel de expertos de GeSIDA, Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antiretroviral en adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2014). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(7):446.e1-446.e42
- Hospital Clinic Barcelona y Universitat de Barcelona. Interacciones VIH página web. [01/01/2016] Disponible en: <http://www.interaccionesvih.com/>
- University of Liverpool. Liverpool HIV Drug Interactions web site. [07/01/2016;01/11/2016] Disponible en: <http://www.hiv-druginteractions.org/>
- Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Med.* 2015;13:74.
- Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis.* 2011;53(11):1120-6.
- Tsang A, Szadkowski L, Walmsley S, Salit I, Raboud J. Association of age with polypharmacy and risk of drug interactions with antiretroviral medications in HIV-positive patients. *Ann Pharmacother.* 2013;47(11):1429-39.
- Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el sida (SPNS), Sociedad Española de Geriátria y Gerontología (SEGG). Documento de Consenso sobre edad avanzada e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (Noviembre 2015). [01/12/2016]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enflesiones/enftransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docEdadAvanzadaVIH.pdf>

VERSIÓN ESPAÑOLA

Introducción

La erradicación de la infección por VIH no es posible en la actualidad, aunque el tratamiento antiretroviral (TAR) de gran actividad ha permitido reducir la mortalidad y convertirla en una enfermedad crónica.

La esperanza de vida de la población general en España es cada vez mayor, siendo en 2014 de 85,6 años en mujeres y de 80,1 años en hombres. El número de personas mayores de 65 años es progresivamente mayor y también el aumento paralelo de comorbilidades que precisan tratamiento crónico. Lo mismo sucede en la población con infección por el VIH¹.

La polifarmacia o polimedicación se asocia a una mayor complejidad del manejo terapéutico e incrementa el riesgo de efectos adversos e interacciones, errores de medicación, reducción de la adherencia al tratamiento y caídas². También se ha relacionado con un aumento de hospitalizaciones y de mortalidad³. Teniendo en cuenta que el TAR estándar se basa en la administración simultánea de 3 fármacos distintos⁴, la polifarmacia es frecuente⁵, aunque existen pocos datos en población con infección por el VIH mayor de 65 años.

Los objetivos de este estudio son determinar el grado de polifarmacia y el número de interacciones farmacológicas potenciales, así como la relación entre ambas variables, en un grupo de pacientes con infección por el VIH mayores de 65 años pertenecientes a una gran cohorte de pacientes VIH+.

Métodos

Estudio descriptivo transversal realizado en un hospital universitario español de tercer nivel con más de 4.500 pacientes con infección por el VIH en se-

Contribution to Scientific Literature

Our study was conducted in one of the largest cohorts of patients infected by HIV in our country. In particular, it analyses a group of patients that will be increasingly relevant in clinical practice because advances in the pharmacological approach for the management of the disease have enabled the HIV-positive population to age.

Our results provide information on the prevalence of polypharmacy in said subjects, illustrating that it is a nearly universal situation in patients over the age of 65. Potential drug-drug interactions derived from polypharmacy were also analyzed, contributing data on its prevalence and clinical relevance.

Finally, we identify the drug groups belonging to chronic medication with a high risk of drug-drug interaction, as well as the antiretroviral classes with high risk.

There is little data on elderly patients infected by HIV over 65 years, so our results may be of interest in clinical practice. We bring to light the need to change the care given to HIV patients, which should focus on a multidiscipline approach due to its high complexity. Periodic reviews of the medication should be promoted, as well as the inclusion of drug usage guidelines for the elderly adapted to the HIV-positive population.

guimiento activo. Se incluyeron todos los pacientes ≥ 65 años que recibieran tratamiento antiretroviral y tuvieran registro de medicación crónica en el Sistema Integral de Receta Electrónica (SIRE) del CatSalut en noviembre de 2014. Se excluyeron trasladados y *exitus*. Se definió polifarmacia como la toma de 5 o más fármacos². Se evaluaron variables clínicas (tiempo desde diagnóstico del VIH, vía de transmisión del VIH, diagnóstico de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), carga viral, recuento de linfocitos CD4 y serología virus hepatitis C) y demográficas (edad y sexo), así como el TAR y medicación concomitante, que se clasificó según el Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC).

Se realizó un cribado de interacciones farmacológicas potenciales mediante las bases de datos Interacciones VIH del Hospital Clínic de Barcelona⁵ y HIV Drug Interactions de la Universidad de Liverpool⁶. Posteriormente, se clasificaron según su relevancia, definiéndose como moderadas si requerían monitorización/ajuste de dosis y como graves si su uso concomitante estaba contraindicado/no recomendado^{5,6}. También se clasificaron según si el tipo de interacción era farmacocinética o farmacodinámica, y si afectaba al TAR o a la medicación crónica.

El estudio no fue evaluado por un comité de ética de investigación clínica al considerarse que su desarrollo no cambiaba la atención que los pacientes recibían en el hospital.

El análisis estadístico se llevó a cabo con la versión 13 del programa Stata. Las variables categóricas se expresaron con frecuencias absolutas y porcentajes. Las variables continuas con media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIQ). Para evaluar si existían diferencias entre el grupo de

pacientes polimedificados y no polimedificados se usó la prueba Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher para las variables cualitativas y el Hest o U de MannWhitney para las cuantitativas. Se realizó una regresión logística para identificar los factores (demográficos, clínicos y TAR) asociados a la polimedificación y una regresión de Poisson para evaluar las variables asociadas a la incidencia de interacciones. Valores de $p < 0,05$ bilaterales se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

De nuestra cohorte de pacientes VIH+, se identificaron un 6% ($n=265$) de sujetos ≥ 65 años. Sesenta y ocho pacientes fueron excluidos por traslado a otras comunidades autónomas ($n=2$), *exitus* ($n=7$), falta de datos en SIRE ($n=58$) o por no recibir tratamiento antirretroviral ($n=1$). Se incluyeron en el estudio los 197 pacientes restantes. El 80% eran hombres y la media de edad de 71 años. Las características de la población se resumen en la tabla 1. El análisis estadístico no mostró diferencias significativas en las variables demográficas y clínicas entre pacientes polimedificados y no polimedificados.

Ciento ochenta y tres pacientes (93%) estaban polimedificados. La media \pm DE de fármacos asociados al TAR fue de $5,6 \pm 3,0$ y en su mayoría iban dirigidos a tratar enfermedades asociadas al sistema cardiovascular, metabolismo y sistema nervioso central.

Un 57% de los pacientes recibían 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) y 1 inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN), 33% 2 ITIAN y 1 inhibidor de la proteasa (IP), 20% 2 ITIAN con un inhibidor de la integrasa (INI). Un mismo paciente podía recibir fármacos de varias de estas familias. El 1% restante emplearon otras combinaciones menos frecuentes. En el modelo de regresión logística, los pacientes cuyo TAR incluía un ITINN presentaban una probabilidad significativamente mayor de estar polimedificados (OR ajustado por edad con IC95%: 4,29 (1,27;14,52); $p=0,0193$).

El 65% de pacientes presentaron al menos una interacción farmacológica potencial y el 6,6% una interacción potencial grave. El 33% tuvieron dos o más interacciones potenciales. Se detectó un total de 259 interacciones potenciales, de las cuales el 92% eran farmacocinéticas y el resto (8%) farmacodinámicas. El 82% de las interacciones afectaron sólo al fármaco perteneciente a la medicación crónica, el 8% afectaron sólo al TAR y el 10% a ambos.

De las interacciones que afectaron al fármaco de la medicación crónica, un 56% comprometían la eficacia del tratamiento mientras que el 42% podían causar toxicidad. Se desconoce el sentido de la interacción en 4 de los casos, aunque probablemente pudieran afectar a la eficacia o toxicidad. De las interacciones que afectaron al TAR, el 45% podían reducir su eficacia y el 55% podían aumentar su toxicidad.

Se observaron interacciones en un 72% de los pacientes tratados con IP, en un 68% de los pacientes con ITINN y en un 51% de los tratados con INI. El número de interacciones fue significativamente mayor en aquellos pacientes tratados con IP en comparación con el resto (razón de tasas de incidencia IC 95%: 1,65 (1,28;2,11); $p=0,0001$).

También se observó una asociación estadísticamente significativa entre el número de fármacos prescritos y el número de interacciones (razón de tasas de incidencia por fármaco prescrito con IC 95%: 1,18 (1,14;1,22); $p < 0,0001$).

La figura 1 muestra la prevalencia de interacciones farmacológicas potenciales en función del número de fármacos prescritos y tratamiento antirretroviral.

Respecto al tratamiento crónico asociado, el riesgo de interacción fue significativamente mayor en los pacientes que recibían fármacos para tratar patologías del tracto alimentario y metabolismo (ATC: grupo A; razón de tasas de incidencia con IC 95%: 1,99 (1,44;2,75, $p < 0,0001$)), sistema nervioso central (ATC: grupo N; razón de tasas de incidencia con IC 95%: 1,72 (1,32;2,23, $p < 0,0001$)), genitourinario (ATC: grupo G; razón de tasas de incidencia con IC 95%: 1,67 (1,28;2,18, $p=0,0001$)), sistema musculoesquelético (ATC: grupo M; razón de tasas de incidencia con IC 95%: 1,61 (1,20;2,15, $p=0,0015$)), sistema cardiovascular (ATC: grupo C; razón de tasas de incidencia con IC 95%: 1,57 (1,12;2,21, $p=0,0083$)) y de la sangre y órganos hematopoyéticos (ATC: grupo B; razón de tasas de incidencia con IC 95%: 1,29 (1,01;1,65, $p=0,0413$)).

Discusión

Los resultados de nuestro estudio confirman que la polimedicación es un hecho casi universal en los pacientes mayores de 65 años. Marzolini et al. coinciden en que la polifarmacia es común en la población de adultos mayores infectados por VIH¹. La prevalencia de polimedicación en nuestra cohorte (93%) es superior a la descrita por Guthrie et al. en población general en Escocia⁷. Estos autores hallaron que, en el año

Tabla 1. Características de la población VIH positiva ≥ 65 años

Variable	Global	Hombres	Mujeres
Pacientes, n (%)	197	157 (79,7)	40 (20,3)
Edad, Media \pm DE	71,2 \pm 5,4	71,1 \pm 5,4	71,5 \pm 5,4
Mecanismo de transmisión, n (%)			
– HMSX y no UDVP	93 (47,2)	91 (58,0)	2 (5,0)
– HTSX y no UDVP	73 (37,1)	40 (25,5)	33 (82,5)
– Desconocido	17 (8,6)	14 (8,9)	3 (7,5)
– UDVP (orientación sexual no especificada)	2 (1,0)	1 (0,6)	1 (2,5)
– HMSX y UDVP	2 (1,0)	2 (1,3)	0 (0)
– Bisexual y no UDVP	8 (4,1)	8 (5,1)	0 (0)
– Transfusión (no relacionada con hemofilia)	2 (1,0)	1 (0,6)	1 (2,5)
Tiempo desde diagnóstico de VIH, Media en años \pm DE	16,1 \pm 6,4	16,1 \pm 6,7	16,4 \pm 5,1
Diagnóstico de SIDA, n (%)	66 (33,5)	58 (36,9)	8 (20,0)
Tiempo desde del diagnóstico de SIDA, Media en años \pm DE	15,9 \pm 5,9	16,1 \pm 5,9	14,9 \pm 6,1
Carga viral indetectable (<37 copias/mL), n (%)	189 (95,9)	150 (95,5)	39 (97,5)
Recuento de linfocitos CD4 (cél/mm ³), Media \pm DE	550,1 \pm 255,2	528,5 \pm 247,9	635,1 \pm 268,9
Serología VHC+, n (%)	17 (8,6)	11 (7,0)	6 (15,0)
Número de medicamentos pertenecientes al tratamiento crónico, Media \pm DE	5,6 \pm 3,0	5,5 \pm 3,0	5,8 \pm 3,2

DE: desviación estándar; HMSX: Homosexual; HTSX: Heterosexual; SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida; UDVP: Usuario de drogas vía parenteral; VHC: Virus Hepatitis C; VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

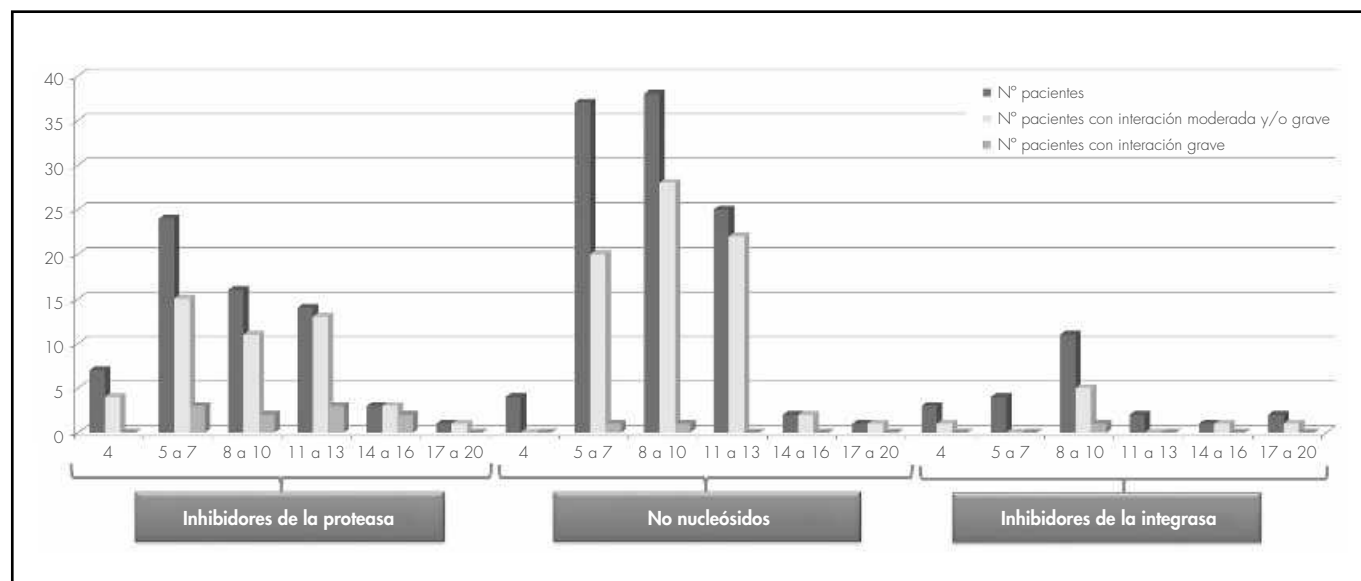


Figura 1. Prevalencia de interacciones farmacológicas potenciales en función del número de fármacos prescritos y tratamiento antirretroviral. En función de la clase de tratamiento antirretroviral, puede observarse en abscisas el número total de medicamentos [incluye el tratamiento antirretroviral [combinación de 3 fármacos] y el tratamiento perteneciente a la medicación crónica] y en ordenadas: el número de pacientes totales que lo reciben, número de pacientes que presentaban una interacción farmacológica potencial como mínimo de carácter moderado y número de pacientes con una interacción farmacológica potencial grave.

2010, aproximadamente el 40% de los pacientes mayores de 65 años tomaban ≥ 5 fármacos y el 10% ≥ 10 fármacos. Posiblemente, esta gran diferencia en prevalencia de polimedición se deba a que la aparición de comorbilidades asociadas a la edad se produce 10 años antes en población VIH+ que en la población general⁸. Como consecuencia, existe un uso más precoz de medicación para el tratamiento de dichas comorbilidades en la población seropositiva. Las clases de fármacos más consumidas en nuestra cohorte de pacientes coinciden con estudios previos^{1,2,9}, evidenciándose un mayor uso de estatinas, antihipertensivos, antiácidos, vitaminas, hipoglucemiantes, antidepressivos, antipsicóticos y andrógenos.

En cuanto a las características demográficas, al igual que en estudios previos^{1,2}, en la población de nuestro estudio hubo un predominio del sexo masculino y el principal modo de transmisión del VIH fue hombres que tienen sexo con hombres, no observándose diferencias en este grupo de edad con el resto de nuestra cohorte.

Aproximadamente dos tercios de nuestros pacientes presentaron alguna interacción farmacológica potencial y el 6,6% una interacción potencial grave. La mayoría fueron farmacocinéticas e implicaron más a los fármacos no antirretrovirales, como en los estudios de Marzolini *et al.*¹ y Greene *et al.*².

Los resultados demuestran que la probabilidad de interacción farmacológica aumenta con el número de fármacos prescritos, poniendo de manifiesto una de las consecuencias de la polifarmacia. La mayor prevalencia de interacciones en los pacientes tratados con IP sugiere que el uso de INI o ITINN sería una alternativa más segura en pacientes polimedificados. Las diferencias en el TAR empleado en los grupos de polimedificados y no polimedificados (menor uso de IP y mayor uso de ITINN en los polimedificados) pueden explicarse, en parte, por la intención de evitar interacciones farmacológicas.

Nuestros resultados, similares a los observados en otros estudios^{8,10}, indican que debería prestarse especial atención a las interacciones en los pacientes tratados con IP. También se estima un riesgo de interacciones elevado en aquellos pacientes en tratamiento con cobicistat aunque en el momento del estudio, sólo dos pacientes lo recibían ya que justo se empezaba a usar como parte del TAR. Tampoco debemos olvidar las interacciones entre fármacos no antirretrovirales pertenecientes a la medicación crónica, que no han sido evaluadas en nuestro estudio.

Una limitación del estudio es que desconocemos la situación real de los 58 pacientes sin datos en el SIRE; es decir, no sabemos realmente si

no recibían otros fármacos o si tomaban otros tratamientos que no estuvieran registrados. Sin embargo, debemos resaltar que el estudio se ha llevado a cabo en una de las cohortes de pacientes con infección por el VIH más extensas de nuestro país.

En conclusión, nuestros resultados proporcionan evidencia de que la prevalencia de la polifarmacia en pacientes mayores VIH+ es muy alta y más frecuente en pacientes tratados con ITINN. El número de interacciones farmacológicas potenciales aumenta con el número de fármacos prescritos y es mayor en pacientes tratados con IP. Estos datos apoyan la necesidad de un cambio en la atención del paciente con VIH², realizando revisiones periódicas de la medicación e incorporando las guías de uso de fármacos en edad avanzada, que deberán adaptarse a la población con infección por el VIH¹⁰. Dada la complejidad, es necesario un abordaje multidisciplinario.

Aportación a la literatura científica

Nuestro estudio se llevó a cabo en una de las cohortes de pacientes con infección por el VIH más extensas de nuestro país. En concreto, analiza un grupo de pacientes que cada vez va a tener más relevancia en la práctica clínica, debido a que los avances en el tratamiento de la enfermedad están permitiendo un envejecimiento de la población VIH positiva.

Nuestros resultados aportan datos sobre la prevalencia de la polifarmacia en dichos sujetos, poniendo de manifiesto que se trata de una situación casi universal en pacientes mayores de 65 años. También se analizan las interacciones farmacológicas potenciales derivadas de la polifarmacia, aportando datos de su prevalencia y relevancia clínica. Finalmente, identificamos aquellos grupos de fármacos pertenecientes a la medicación crónica con mayor riesgo de presentar una interacción farmacológica, así como las clases de tratamiento antirretroviral con mayor riesgo.

Existen pocos datos en población con infección por el VIH muy envejecida (≥ 65 años) por lo que nuestros resultados pueden ser de interés en la práctica clínica. Ponemos de manifiesto la necesidad de un cambio en la atención del paciente con VIH, que debería centrarse en un abordaje multidisciplinario debido a su alta complejidad. Se deberían potenciar revisiones periódicas de la medicación y la incorporación de guías de uso de fármacos en edad avanzada adaptadas a la población con infección por el VIH.

Bibliografía

1. Marzolini C, Back D, Weber R, Furrer H, Cavassini M, Calmy A, et al. Ageing with HIV: medication use and risk for potential drug-drug interactions. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(9):2107-11.
2. Greene M, Steinman MA, McNicholl IR, Valcour V. Polypharmacy, drug-drug interactions, and potentially inappropriate medications in older adults with human immunodeficiency virus infection. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(3):447-53.
3. Acquah R, Graham H, Winter A. Quantifying polypharmacy in a large HIV-infected cohort. *HIV Med.* 2015;16(9):583-4.
4. Panel de expertos de GeSIDA, Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento anti-retroviral en adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2014). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(7):446.e1-446.e42
5. Hospital Clinic Barcelona y Universitat de Barcelona. Interacciones VIH página web. [01/01/2016] Disponible en: <http://www.interaccionesvih.com/>
6. University of Liverpool. Liverpool HIV Drug Interactions web site. [07/01/2016;01/11/2016] Disponible en: <http://www.hiv-druginteractions.org/>
7. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Med.* 2015;13:74.
8. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis.* 2011;53(11):1120-6.
9. Tseng A, Szadkowski L, Walmsley S, Salit I, Raboud J. Association of age with polypharmacy and risk of drug interactions with antiretroviral medications in HIV-positive patients. *Ann Pharmacother.* 2013;47(11):1429-39.
10. Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el sida (SPNS), Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (SEGG). Documento de Consenso sobre edad avanzada e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (Noviembre 2015). [01/12/2016]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docEdadAvanzadaVIH.pdf>

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- Estan-Cerezo G, Jiménez-Pulido I, Rodríguez-Lucena FJ, Matoses Chirivella C, Soriano-Irigaray L, Navarro-Ruiz A.
- Chemical stability of ondansetron hydrochloride with other drugs in admixtures via parenteral; a review. *Farm Hosp.* 2017;41(5):625-629.



REVISIÓN

Chemical stability of ondansetron hydrochloride with other drugs in admixtures via parenteral; a review

Revisión de la estabilidad química del ondansetrón con otros medicamentos en mezclas de administración parenteral

Gabriel Estan-Cerezo, Inmaculada Jiménez-Pulido, Francisco José Rodríguez-Lucena, Carmen Matoses Chirivella, Leticia Soriano-Irigaray, Andrés Navarro-Ruiz

Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario de Elche-FISABIO, Alicante, Spain.

Autor para correspondencia

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

Recibido el 3 de marzo de 2017;
aceptado el 25 de mayo de 2017.
DOI: 10.7399/fh.10787

Abstract

Objective: This review was prepared to offer the most complete information about the use of ondansetron in parenteral admixtures with other drugs.

Method: The search was done from September 2016 to April 2017 by using electronic databases Stabilis® and Micromedex® solutions, Medline/PubMed and Scholar Google searching publications about ondansetron stability in parenteral infusion when is administered by itself or with other medication.

Results: 49 studies are included with a total of 53 drugs. 15 drugs were found compatible administered with ondansetron in a clinical routine concentration range in intravenous administration. Also, four ternary blends were found compatible and another one was incompatible. Otherwise, 38 drugs were found incompatible.

Conclusions: Compatibility of ondansetron offers a broad number of options to be used to avoid nausea and vomiting symptoms in patients with other concomitant medication.

Resumen

Objetivo: Esta revisión ha sido preparada para recopilar toda la información referente a la estabilidad del ondansetrón en mezclas parenterales junto a otros fármacos.

Método: La búsqueda fue realizada entre septiembre de 2016 y abril de 2017 empleando bases de datos electrónicas como Stabilis® y Micromedex® solutions, Medline/PubMed y Google Académico buscando publicaciones sobre la estabilidad del ondansetrón para infusión vía parenteral cuando es administrado en monoterapia o en una mezcla con otros fármacos.

Resultados: En este trabajo han sido incluidos 49 artículos con un total de 53 fármacos. 15 fármacos han sido descritos como compatibles con ondansetrón en concentraciones habituales en la clínica práctica para administración intravenosa. Además, cuatro mezclas ternarias han sido descritas como compatibles y una como incompatible. Por otro lado, 38 fármacos han sido descritos como incompatibles para su administración con ondansetrón.

Conclusiones: La compatibilidad del ondansetrón ofrece un amplio rango de opciones para evitar los síntomas de náuseas y vómitos en pacientes con otra medicación concomitante.

KEYWORDS

Ondansetron; Chemical stability; Oncology; Nausea; Palliative medicine.

PALABRAS CLAVE

Ondansetrón; Estabilidad; Oncología; Náusea; Medicina paliativa.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introduction

The use of intravenous drugs under combination has advantages against the individual use of each one. But, to mix them is important to know the stability of the admixture. This parameter is usually defined as a remaining 90% of the initial value of each drug. Another important parameter is the compatibility of the admixture and it makes reference to the physicochemical parameters as colour change, presence of turbidity and precipitate or changes in the pH values or osmolality. Changes in the concentration of the drugs and in their compatibility can be due by degradation, chemical reactions or physical incompatibilities. If the value of the concentration decrease under 90% or if a compatibility change is observed, the admixture is not stable and it can not be administered to the patients.

Also, microbiological stability should be taken into account. This parameter depends on the place of preparation, time and the presence of different microorganisms. Microbiological stability usually is assigned by using a microbiological risk matrix¹ and it depends of the type of drugs, its preparation procedure or the temperature of storage.

Ondansetron is an antiemetic drug mainly used to avoid nausea and vomiting produced by cancer chemotherapy, radiation therapy, surgery and other. This drug is a highly selective 5HT₃ receptor-antagonist. The ondansetron mode of action to control of vomiting and nausea is not described yet. One possibility could be done by blocking the release of 5HT in the small intestine, due by the chemotherapeutic agents and radiotherapy, which initiates a vomiting reflex by activating vagal afferents via 5HT₃ receptors. Also, ondansetron can avoid the post-operative nausea and vomiting. Thus, patients who required ondansetron to avoid vomiting and nausea usually have another medication as chemotherapeutics, corticoids or sedative drugs having most of them reported incompatibilities. To administer the correct treatment to the patients is needed to choose a compatible mixture. Ondansetron is mainly administered via parenteral in the clinical routine practice. The availability of venous access is limited and if various drugs are administered to the patients is necessary to study the co-administration of the drugs mixing them in the same solution. Also, mixing drugs a reduction in the liquid volume is acquired. This reduction is highly recommended in renal insufficiency, heart disease or elderly patients and in the subcutaneous administration by infusion bags or infusers. Then, it is interesting to know if the administration of ondansetron with other drugs is possible.

Methods

Search strategy

We have performed a search for articles published in English language through Medline/PubMed and Scholar Google. The following

keywords were used: ["ondansetron"] and ["stability" or "compatibility" or "coadministered" or "admixtures"]. In PubMed the search details were: "ondansetron[Title] AND (stability[All Fields] OR compatibility[All Fields] OR admixtures[All Fields] OR coadministered[All Fields])" founding 61 articles. A similar searching in Scholar Google provides 57 articles. Finally, the data presented in the electronic databases Stabilis® and Micromedex® solutions and in the was taken into account to complete the review adding 19 more articles to the search. The PRISMA² recommendations have been followed to prepare this review about the ondansetron stability.

Sampling methods

Studied articles in this review use intravenous admixtures. Plastic syringes and Y-site administration were discarded, except in case of Y-site incompatibilities. They were taken into account because these combinations will be also incompatible for infusion bags administration.

The terms room or ambient temperature are used in this review and they make reference to 20-25 °C. The accepted levels of stability are a remaining percentage of the drugs higher of 90%.

Results

The present review describes first the stability of ondansetron hydrochloride at different temperatures. After that, the stability of ondansetron when is co-administered with other drugs in intravenous administration is exposed and finally, the published incompatibilities of ondansetron with other drugs are presented. The summary of the search and work done is presented in a flow diagram in figure 1.

Excluded records were in base of a repetition of the article or because obtained information was based in subcutaneous or Y-site administration, being the required compatibility of the admixture larger in case of parenteral administration.

The stability of ondansetron with other drugs was studied with 53 drugs coming from a total number of publications of 49. In case of ondansetron compatible admixtures fifteen drugs were described. Otherwise, 38 drugs were found incompatible. Also, five ternary blends were studied being four compatible and another incompatible.

Ondansetron chemical stability

Previously to describe the ondansetron chemical stability with other compounds, a description of its own stability is necessary. When the drug is stored at -20°C in normal saline or dextrose in a concentration range from 0.25 to 1 mg/ml the reported chemical stability is at least 90 days^{3,5}. At 4°C, most of the published articles found a 14 days stability for ondanse-

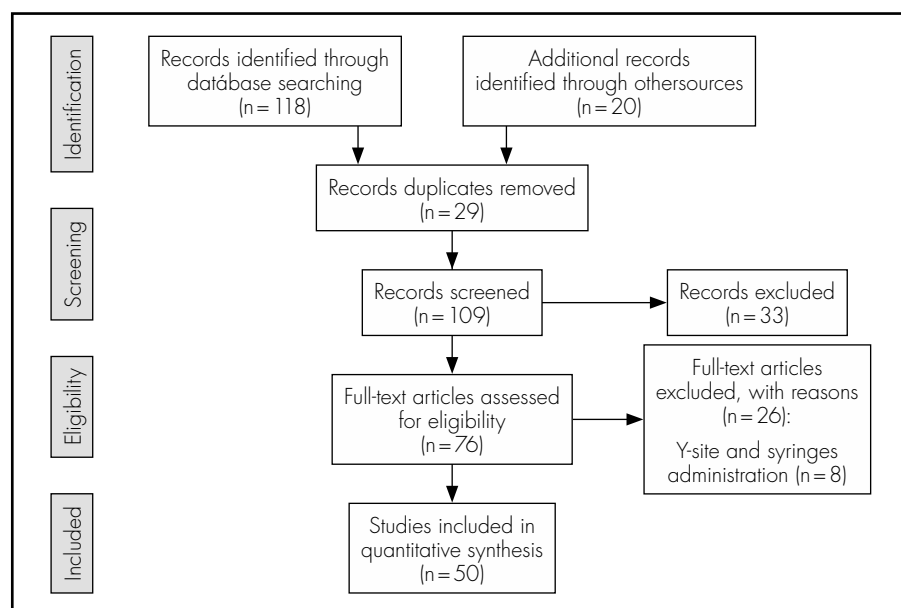


Figure 1. Flow diagram of the search and preparation of this review.

tron solutions with concentrations from 0.024 to 1 mg/ml in normal saline and dextrose 5%^{3, 4, 6, 7}. Also Ringer injection⁸ was found compatible with ondansetron hydrochloride (0.016 mg/ml) for seven days at refrigerated temperature. When ondansetron (0.24 mg/ml) is refrigerated in an elastomeric device for pump infusion, its demonstrated chemical stability is 31 days⁹. Furthermore, in case of ambient temperature (22-25°C), 48 hours of chemical stability are reported by most of the authors in the concentration range between 0.03 and 1 mg/ml in normal saline solution and dextrose^{3, 4} and chemical stability of ondansetron (0.024-0.096 mg/ml) in lactate Ringer injection⁶ was fourteen days at room or refrigerated temperature.

Finally, when ondansetron is delivered by a portable infusion-pump reservoirs at near-body-body temperature (30 °C) a chemical stability up to 24 hours for 0.24 mg/ml and up to one week was reported for 2 mg/ml samples⁹.

Ondansetron chemical stability coadministered with other drugs

Admixtures with ondansetron and other medication were evaluated to determine their compatibility.

Therefore, for additional pain treatment, ondansetron can be blended at different conditions/concentrations in binary mixtures with meperidine hydrochloride¹⁰, tramadol¹¹, hydromorphone hydrochloride and with morphine sulfate¹². Otherwise, ondansetron hydrochloride and naloxone hydrochloride admixture was also studied¹³.

Ondansetron plus another immunosuppressant or antiemetic treatment mixed in the same solutions was also demonstrated (dexamethasone sodium phosphate^{14, 15}, methylprednisolone¹⁶, fosaprepitant¹⁷).

Additionally it is compatible with chemotherapeutic agents like cyclophosphamide with dextrose and normal saline solution¹⁸, cisplatin¹⁹, cytarabine, doxorubicin hydrochloride, etoposide and methotrexate sodium²⁰.

Also for binary mixtures, recently a twelve hours chemical stability has been found for ondansetron/haloperidol admixtures at room temperature in normal saline solution or dextrose²¹.

A summary with the stability results of the admixtures that can be used in clinical practice is presented in table 1.

Finally, ternary blends have been studied. Ondansetron (0.44 mg/ml), dexamethasone sodium phosphate (0.28 mg/ml) and lorazepam (0.028

mg/ml) in dextrose 5% solution at ambient light and temperature have demonstrated a 24 hours of chemical stability²². Admixtures with ondansetron, doxorubicin and other chemotherapeutic agent were also tested at 30 °C²³, but it is not cited the light storage conditions; ondansetron (0.48 mg/ml), doxorubicin (0.4 mg/ml) and vincristine sulphate (0.014 mg/ml) in normal saline and elastomer have shown 24 hours of chemical stability. Change the material to PVC and increasing the concentrations of each drug to the double, the shown chemical stability increases until five days. With dacarbazine (8 mg/ml), ondansetron (0.64 mg/ml) and doxorubicin (0.8 mg/ml) at 30 °C in elastomer or PVC have shown 24 hours stability. Recently a physicochemical stability of 15 days for mixtures containing fosaprepitant (0.6-3.0 mg/ml), ondansetron (0.03-0.16 mg/ml) and dexamethasone (0.03-0.16 mg/ml)²⁴ in viaflo infusion bags have been established under different storage conditions of light (4 and 25 °C) and temperature (under light exposure or protected from light).

Ondansetron incompatibilities

Several incompatibilities of ondansetron with other drugs have been reported (physicochemical incompatibility, precipitation due to pH of the solution)²⁵⁻⁵¹. For example, dantrolene sodium precipitates from solutions with a pH less than 8.8, including dextrose and sodium chloride solutions. Then the combination with ondansetron is not possible in these solutions⁴³.

Another like azathioprine sodium or cefepime hydrochloride and ondansetron (1 mg/ml) in normal saline or dextrose were found incompatible by Y-site administration simulation at room temperature^{37, 38}.

Also, biologic compounds as trastuzumab⁴⁹, rituximab⁵⁰ and gemtuzumab ozogamicin⁵¹ were found incompatible with ondansetron in normal saline solution.

As a general view, table 2 summarizes the incompatibilities.

Finally, the ternary blend with ondansetron (0.008 mg/ml), mesna (1.25 mg/ml) and furosemide (0.02 mg/ml) was found chemically unstable³⁶.

Discussion

The described combinations of ondansetron with other drugs offers a wide range of therapeutic options and also, avoids the fallacious use of many combinations. But, there is a lack in the published chemical stability works of ondansetron with other concomitant medication in admixtures and

Table 1. Described stabilities of ondansetron with other drugs

Drug	Concentration (mg/ml)	Ondansetron concentration (mg/ml)	Diluent	Material	Conservation	Temperature (°C)	Time
Cisplatin	0.45	1.09	NSS	PVC ^a	PL	30	7 days
Cisplatin	0.20	0.48	NSS	EL ^d	PL	30	24 hours
Cyclophosphamide	0.3-2.0	0.05-0.4	NSS & D5W	PVC	L	23-25	4 days
Cyclophosphamide	0.3-2.0	0.05-0.4	NSS & D5W	PVC	L	4	8 days
Cytarabine	0.2-40.0	0.03-0.3	D5W	PVC	L	21-23	48 hours
Dexamethasone sodium phosphate	0.2-0.4	0.15	NSS & D5W	PVC	PL	4 & 25	28 days
Doxorubicin hydrochloride	0.1-2.0	0.03-0.3	D5W	PVC	L	21-23	48 hours
Etoposide	0.1-0.4	0.03-0.3	D5W	PVC	L	21-23	48 hours
Fosaprepitant	1.0	0.07	NSS	Not cited	L	25	24 hours
Haloperidol	0.02-0.08	0.032-0.064	NSS & D5W	PO ^b	L	21-23	12 hours
Hydromorphone hydrochloride	0.5	0.1-1.0	NSS	PVC	PL	4 & 22	31 days
Meperidine hydrochloride	4.0	0.1-1.0	NSS	PVC	Not cited	4 & 22	31 days
Methotrexate sodium	0.5-6.0	0.03-0.3	D5W	PVC	L	21-23	48 hours
Methylprednisolone	2.40	0.16	NSS	PO	L	20-25	24 hours
Methylprednisolone	2.40	0.16	NSS	PO	Not cited	4	48 hours
Morphine sulfate	1.0	0.1-1.0	NSS	PVC	PL	4 & 22	31 days
Naloxone hydrochloride	0.2	0.4	NSS	PP ^c	L	4 & 22	8 days
Tramadol	10.0	0.08	NSS	PO	L	4 & 22	14 days

NSS: Normal saline solution; D5W: 5% dextrose; ^a=PVC: polyvinyl chloride; ^b=PO: Polyolefin; ^c=PP: Polypropylene; ^d=EL: Elastomer. L=light exposure; PL=protection from light

Table 2. Incompatibilities of ondansetron with other drugs

Drug	Concentration (mg/ml)	Ondansetron concentration (mg/ml)	Diluent
Acyclovir sodium	7.0	1.0	NSS
Allopurinol sodium	3.0	1.0	NSS
Aminophylline	2.5	1.0	NSS
Amphotericin b	0.6	1.0	D5W
Ampicilin sodium	20.0	1.0	NSS
Amsacrine	1.0	1.0	D5W
Azathioprine sodium	13.33	1.0	NSS & D5W
Cefamandole nafate	333.0	1.0	NSS & D5W
Cefepime hydrochloride	20.0	1.0	D5W
Cefoperazone sodium	40.0	1.0	NSS
Ceftobiprole	2.0	1.0	NSS & D5W
Chloramphenicol sodium succinate	333.0	1.0	NSS & D5W
Dantrolene sodium	0.8	1.0	NSS
Ertapenem solution	20.0	1.0	NSS
Fluorouracil	16.0	1.0	NSS
Foscarnet sodium	24.0	1.0	NSS & D5W
Furosemide	3.0	1.0	NSS
Ganciclovir sodium	20.0	1.0	NSS
Gemtuzumab ozogamicin	0.1	1.0	NSS
Inamrinone lactate	2.5	1.0	NSS & D5W
Indomethacin sodium	1.0	1.0	NSS & D5W
Lansoprazole	0.55	1.0	NSS & D5W
Lorazepam	0.1	1.0	NSS
Lornoxicam	0.4	0.08	NSS
Meropenem	50.0	1.0	NSS
Methohexital sodium	2.0	1.0	D5W
Micafungin	1.5	1.0	NSS
Pantoprazole sodium	0.4	1.0	D5W
Pemetrexed disodium	20.0	1.0	NSS & D5W
Pentobarbital sodium	25.0	1.0	NSS & D5W
Phenobarbital sodium	65.0	1.0	NSS & D5W
Phenytoin sodium	25.0	1.0	NSS & D5W
Piperacilin sodium	40.0	1.0	NSS
Rituximab	4.0	1.0	NSS
Sargramostim	10.0	0.5	NSS
Thiopental sodium	25.0	1.0	D5W
Trastuzumab	1.5	1.0	NSS

NSS=Normal saline solution; D5W: 5% dextrose.

there are unpublished possible clinical routine combinations in infusion bags for palliative medicine.

Then, new research studies can be developed to cover the lacks. The study of the chemical stability of ondansetron with other drugs in infusion bags for parenteral administration used in cancer treatment, palliative medicine or others can improve the treatment of many patients.

Bibliography

1. Martín de Rosales-Cabrera AM, López-Cabezas C, García-Salom, P. Diseño de una matriz de riesgo para la valoración de los preparados estériles en los centros sanitarios. *Farm Hosp.* 2014;38(3):202-10.

Acknowledgments

Funding: This work was partially supported by European Regional Development Fund (ERDF) and the European Social Fund (ESF) [grant number PEJ-2014-A-06341].

Conflict of Interest: All the authors of this manuscript declare that they have no conflict of interest.

2. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Open Med.* 2009;3(3):e123-30.

3. Casto DT. Stability of ondansetron stored in polypropylene syringes. *Ann Pharmacother.* 1994;28(6):712-4.
4. Bosso JA, Prince RA, Fox JL. Stability of ondansetron hydrochloride in injectable solutions at -20, 5, and 25°C. *Am J Hosp Pharm.* 1992;49(9):2223-5.
5. Blaise N, Vigneron J, Perrin A, Noirez V, Hoffman MA, Hoffman M. Stability of refrigerated and frozen solutions of ondansetron hydrochloride. *Eur J Hosp Pharm.* 1994;4:12-3.
6. Graham CL, Dukes GE, Kao CF, Berth JM, Hak LJ. Stability of ondansetron in large-volume parenteral solutions. *Ann Pharmacother.* 1992;26(6):768-71.
7. Jhee SS, Jeong EW, Chin A, Inagaki K, Fox JL, Gill MA. Stability of ondansetron hydrochloride stored in a disposable, elastomeric infusion device at 4°C. *Am J Hosp Pharm.* 1993;50(9):1918-20.
8. Leak RE, Woodford JD. Pharmaceutical development of ondansetron injection. *Eur J Cancer Clin Oncol*;1989;25 Suppl 1:S67-9.
9. Stiles ML, Allen LV, Fox JL. Stability of ondansetron hydrochloride in portable infusion-pump reservoirs. *Am J Health-Syst Pharm.* 1992;49(6):1471-3.
10. Xu QA, Trissel LA, Fox JL. Compatibility of ondansetron hydrochloride with meperidine hydrochloride for combined administration. *Ann Pharmacother.* 1995;29(11):1106-9.
11. Chen FC, Zhu J, Li B, Yuan FJ, Wang LH. Stability of tramadol with three 5-HT₃ receptor antagonists in polyolefin bags for patient-controlled delivery systems. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10(1):1869-75.
12. Trissel LA, Xu QA, Martinez JF, Fox JL. Compatibility and stability of ondansetron hydrochloride with morphine sulfate and with hydromorphone hydrochloride in 0.9% sodium chloride injection at 4, 22 and 32°C. *Am J Hosp Pharm.* 1994;51(17):2138-42.
13. Altannak NF. Comparative LC-MS stability indicating assays of ondansetron hydrochloride/naloxone hydrochloride and metoclopramide hydrochloride/naloxone hydrochloride used in palliative care. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2015;7(7):109-13.
14. Hagan RL, Mallett MS, Fox JL. Stability of ondansetron hydrochloride and dexamethasone sodium phosphate in infusion bags and syringes for 32 days. *Am J Health-Syst Pharm.* 1996;53(12):1431-5.
15. Evarad B, Ceccato A, Gaspard O, Delattre L, Delporte JP. Stability of ondansetron hydrochloride and dexamethasone sodium phosphate in 0.9% sodium chloride and in 5% dextrose injection. *Am J Health-Syst Pharm.* 1997;54(9):1065-8.
16. Bougouin C, Thelcide C, Crespin-Maillard F, Maillard C, Kinowski JM, Favier M. Compatibility of ondansetron hydrochloride and methylprednisolone sodium succinate in multilayer polyolefin containers. *Am J Health-Syst Pharm.* 2005;62(19):2001-5.
17. Sun S, Schaller J, Placek J, Duersch B. Compatibility of intravenous fosaprepitant with intravenous 5-HT₃ antagonists and corticosteroids. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013;72(3):509-13.
18. Fleming RA, Olsen DJ, Savage PD, Fox JL. Stability of ondansetron hydrochloride and cyclophosphamide in injectable solutions. *Am J Health-Syst Pharm.* 1995;52(5):514-6.
19. Henry DW, Marshall JL, Nazzari OD, Fox JL, Leff RD. Stability of cisplatin and ondansetron hydrochloride in admixtures for continuous infusion. *Am J Health-Syst Pharm.* 1995;52(22):2570-3.
20. Stewart JT, Warren FW, King DT, Fox JL. Stability of ondansetron hydrochloride and five antineoplastic medications. *Am J Health-Syst Pharm.* 1996;53(11):1297-300.
21. Estan-Cerezo G, Matoses-Chirivella C, Soriano-Irigaray L, Murcia-López AC, Rodríguez-Lucena FJ, Navarro-Ruiz A. Stability and compatibility of ondansetron with haloperidol in parenteral admixtures. *Eur J Hosp Pharm.* Published Online First: 13 April 2017. doi: 10.1136/ejhp-2016-001200
22. McGuire TR, Narducci WA, Fox JL. Compatibility and stability of ondansetron hydrochloride, dexamethasone, and lorazepam in injectable solutions. *Am J Hosp Pharm.* 1993;50(7):1410-4.
23. Stewart JT, Warren FW, King DT, Venkateshwaran TG, Ponder GW, Fox JL. Stability of ondansetron hydrochloride, doxorubicin hydrochloride, and dacarbazine or vincristine sulfate in elastomeric portable infusion devices and polyvinyl chloride bags. *Am J Health-Syst Pharm.* 1997;54(8):915-20.
24. Moya-Gil A, Martínez-Gómez MA, Gras-Colomer E, Porta-Oltra B, Climent-Martí M. Stability studies of ternary mixtures containing fosaprepitant, dexamethasone, ondansetron and granisetron used in clinical practice. *J Anal Bioanal Tech.* 2016;7:307.
25. Trissel LA, Tramonte SM, Grilley BJ. Visual compatibility of ondansetron hydrochloride with selected drugs during simulated Y-site injection. *Am J Hosp Pharm.* 1991;48(5):988-92.
26. Trissel LA, Martinez JF. Compatibility of allopurinol sodium with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Hosp Pharm.* 1994;51(14):1792-9.
27. Trissel LA, Saenz C, Williams YW, Ingram D. Incompatibilities of lansoprazole injection with other drugs during simulated Y-site coadministration. *Int J Pharm Compound.* 2001;5(4):314-9.
28. Patel PR. Compatibility of meropenem with commonly used injectable drugs. *Am J Health-Syst Pharm.* 1996;53(23):2853-5.
29. Trusley C, Kupiec TC, Trissel LA. Compatibility of micafungin injection with other drugs during simulated Y-site co-administration. *Int J Pharm Compound.* 2006;10(3):230-2.
30. Trissel LA, Saenz CA, Ogundele AB, Ingram DS. Physical compatibility of pemetrexed disodium with other drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health-Syst Pharm.* 2004;61(21):2289-93.
31. Trissel LA, Bready BB, Kwan JW, Santiago NM. Visual compatibility of sargramostim with selected antineoplastic agents, anti-infectives, or other drugs during simulated Y-site injection. *Am J Hosp Pharm.* 1992;49(2):402-6.
32. Fang BX, Li P, Shi XY, Wang LH. Incompatibilities of lornoxicam with 4 antiemetic medications in polyolefin bags during simulated intravenous administration. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(25):e3824.
33. Hauser AR, Trissel LA, Martinez JF. Ondansetron compatible with sodium acetate. *J Clin Oncol.* 1993;11(1):197.
34. Chan P, Bishop A, Kupiec TC, Trissel LA, Gole D, Jimidar IM, Vermeersch H. Compatibility of ceftriaxone sodium with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health-Syst Pharm.* 2008;65(16):1545-51.
35. Summary of product characteristics of Bridion [Accessed April 2017]. Available at https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160226134295/anx_134295_en.pdf
36. Mesna and furosemide. In: Micromedex Solutions [database on the Internet] [Accessed 2017 Mar]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>
37. Azathioprine sodium. In: Micromedex Solutions [database on the Internet] [Accessed 2017 Mar]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>
38. Cefepime HCl. In: Micromedex Solutions [database on the Internet] [Accessed 2017 Mar]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>
39. Ondansetron HCl. In: Micromedex Solutions [database on the Internet] [Accessed 2017 Mar]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>
40. Pentobarbital sodium and phenobarbital sodium. In: Micromedex Solutions [database on the Internet] [Accessed 2017 Mar]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>
41. Pantoprazole sodium. In: Micromedex Solutions [database on the Internet] [Accessed 2017 Mar]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>
42. Ertapenem. In: Micromedex Solutions [database on the Internet] [Accessed 2017 Mar]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>
43. Dantrolene sodium. In: Micromedex Solutions [database on the Internet] [Accessed 2017 Mar]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>
44. Fosfarnet sodium. In: Micromedex Solutions [database on the Internet] [Accessed 2017 Mar]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>
45. Chloramphenicol sodium succinate. In: Micromedex Solutions [database on the Internet] [Accessed 2017 Mar]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>
46. Cefamandole nafate. In: Micromedex Solutions [database on the Internet] [Accessed 2017 Mar]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>
47. Inamrinone lactate. In: Micromedex Solutions [database on the Internet] [Accessed 2017 Mar]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>
48. Indomethacin sodium. In: Micromedex Solutions [database on the Internet] [Accessed 2017 Mar]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>
49. Trastuzumab. In: Micromedex Solutions [database on the Internet] [Accessed 2017 Mar]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>
50. Rituximab. In: Micromedex Solutions [database on the Internet] [Accessed 2017 Mar]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>
51. Gemtuzumab. In: Micromedex Solutions [database on the Internet] [Accessed 2017 Mar]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- Sánchez Conde M, Vivancos MJ, Moreno Guillén S.
 - Pre-exposure prophylaxis (PrEP) against HIV: efficacy, safety and uncertainties.
 - Farm Hosp. 2017;41(5):630-637.
-
- Sánchez Conde M, Vivancos MJ, Moreno Guillén S.
 - Profilaxis preexposición (PrEP) frente al VIH: eficacia, seguridad e incertidumbres.
 - Farm Hosp. 2017;41(5):630-637.



REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

**Pre-exposure prophylaxis (PrEP) against HIV:
efficacy, safety and uncertainties**

**Profilaxis preexposición (PrEP) frente al VIH: eficacia,
seguridad e incertidumbres**

Matilde Sánchez Conde^{1,2}, María Jesús Vivancos^{1,2}, Santiago Moreno Guillén^{1,2,3}

¹Infectious Disease Unit, Hospital Ramón y Cajal, Madrid. ²Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (Ramón y Cajal Health Research Institute) (IRYCIS), Madrid. ³Department of Medicine, University of Alcalá de Henares, Madrid, Spain.

Autor para correspondencia

Matilde Sánchez Conde
Infectious Disease Unit
Carretera de Colmenar Km 9,100. Madrid.

Correo electrónico:
msconde@gmail.com

Recibido el 30 de mayo de 2017;
aceptado el 10 de julio de 2017.
DOI: 10.7399/fh.10821

Abstract

Despite the global stabilization of the number of new HIV infections in recent years, there has been an increase in new infections among men who have sex with men. This fact indicates the lack of effectiveness of the measures and prevention campaigns established so far for this group. It is therefore necessary to implement alternative preventive measures for them. Pre-exposure pharmacological prophylaxis (PrEP) is one of the best evaluated options and has had high protection rates in both clinical and real-life trials. The strategy has also shown an adequate profile in terms of safety, tolerance, adverse effects and cost-effectiveness in the studies carried out to assess this important topic.

Introduction

According to the latest data presented regarding the number of new HIV infections in >13-year-old patients, there has been a reduction in its overall incidence in the United States in the period from 2008 to 2014. However, when analyzing the different populations at risk of infection, it has been observed that there is an increase in new infections in the group of men who have sex with men (MSM) with ages between 25 and 34 years, as well as in those >55-year-old¹.

In Spain, according to data by the Ministry of Health, 3,366 new cases of HIV infection were reported during 2014. After an estimation taking into account the current delay in the report of cases, it is calculated that in 2014 there were 9.34 new infections per 100,000 inhabitants, and 54% of them were in MSM. This represents an increase from previous years in the group of MSM population between 20 and 30 years of age².

Resumen

En los últimos años se ha objetivado un incremento de las nuevas infecciones por el VIH en el grupo de hombres que tienen sexo con hombres, lo que indica la ausencia de eficacia de las campañas y medidas preventivas instauradas en dicho grupo.

Es necesario, por tanto, implementar medidas preventivas alternativas, siendo la profilaxis farmacológica pre-exposición (PrEP) una de las opciones mejor evaluadas tanto en ensayos clínicos como en la vida real, habiéndose demostrado tasas de protección superiores al 80% cuando se administra en los casos indicados y con buen cumplimiento terapéutico. La estrategia ha demostrado, además, un perfil adecuado en seguridad, tolerancia y efectos adversos, siendo además coste-efectiva según los estudios realizados para valorar este importante aspecto.

This increase in new infections in the MSM group within a context of overall stability, and even reduction in new cases during recent years, represents an indication of the lack of efficacy of prevention measures and campaigns implemented so far in said group. Therefore, it is necessary to implement alternative preventive measures; one of the better valued options is Pre-Exposure Pharmacological Prophylaxis (PrEP). It must be highlighted that clinical trial outcomes have been replicated consistently in some of the places where it has been widely used in cases within the indication.

Drug administration in order to prevent an infection or its clinical consequences is an already well-known strategy, and it has been applied in different medical scenarios, such as prevention of malaria by the administration of antimalarial treatment, or antibiotic administration as surgical prophylaxis. Similarly, the theoretical basis of PrEP consists in the administration of anti-retrovirals before the sexual contact that could transmit the HIV infection.

KEYWORDS

Pre-exposure prophylaxis; HIV infection; Efficacy.

PALABRAS CLAVE

Profilaxis preexposición; Infección por el VIH; Eficacia.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

In this article, we will briefly review the main aspects of this strategy, with particular focus on its efficacy and safety.

Studies on prep efficacy as a prevention strategy for HIV infection

The first study which demonstrated the efficacy of oral PrEP as prevention strategy against HIV was the iPrEx study, published in 2010³. This study included 2,499 MSM subjects who were HIV-negative, or transgender women (TGW) who had sexual relationships with men. All of them were randomized to receive a combination of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate (FTC/TDF) or placebo once a day. After one year of follow-up, 36 persons in the FTC-TDF group had become infected by HIV, vs. 64 in the placebo group, with a 44% reduction rate of new infections (CI95% 15-63) in the PrEP arm compared with placebo.

Further studies have been conducted after the first one, which have contributed with more and better data on the efficacy of this prevention strategy. We will discuss their most relevant aspects; there is also a summary of these data in Table 1.

Another significant study was the TDF2, sponsored by the Centres for Disease Control and Prevention (CDC) in Atlanta. This study analyzed the use of FTC/TDF or placebo in HIV-negative men and women in Botswana with high-risk sexual behaviour⁴. During follow-up, there were 9 infections in the treatment arm (1.2 infections/100 person-years of follow-up [pyf]) vs. 24 in the placebo arm (3.1 infections/100 pyf; which shows a 62.2% efficacy of the PrEP in this study (CI95%: 21.5-83.4).

The Partners study, conducted in Kenya and Uganda, included 4,757 serodiscordant heterosexual couples, who were randomized to receive TDF only, FTC/TDF in combination, or placebo⁵. During the 23 months of follow-up, there were 82 HIV infections: 17 in the TDF arm (0.65 instances/100 person-years of follow-up), 13 in the FTC/TDF arm (0.50/100 person-years of follow-up) and 52 in the placebo group (1.99/100 person-years of follow-up). Therefore, the use of TDF offered a 67% protection compared with the placebo arm (CI95% 44-81), and there was a 75% protection for the FTC/TDF arm (CI95% 55-87).

Since 2015, data from the studies conducted in Europe have also been reported. Of the two most important, the first was the PROUD study⁶, which included 544 MSM randomized to receive 1 daily FTC/TDF immediately, or to delay treatment initiation by 12 months. All participants received training on how to reduce risk during sexual relationships, and condoms were provided throughout the study. During follow-up, both arms presented a high incidence of STIs, without statistical differences between them. The study was interrupted by the Safety Committee, when it was confirmed that those persons with a delayed treatment initiation had a higher risk of HIV infection than those receiving immediate treatment. There were 3 infections in the immediate treatment arm, vs. 20 in the delayed group (9.0/100 persons-year), and with an 86% reduction (CI90% 64-96). According to these data, it would be necessary to initiate prophylaxis in 13 persons in order to prevent one new HIV infection. Of the three persons who were infected in the immediate treatment arm, one had entered the study with an

existing infection (HIV-negative but positive HIV-PCR at baseline); while the other two had stopped taking prophylaxis some time before the infection.

The second study is the Ipergay, conducted in France and Canada, which included 400 MSM or transgender women (TGW) not infected by HIV and at high risk of infection⁷. After inclusion, they were randomized to receive prophylaxis with FTC/TDF or placebo. In this case, prophylaxis was on demand with the administration of 2 FTC/TDF tablets between 2 and 24 hours before having a sexual relationship, followed by 1 tablet at 24 hours, and another tablet at 48 hours after said relationship. In case that they continued having sexual relationships, they continued receiving 1 daily tablet until 48 hours after the last intercourse. If there were any subsequent sexual relationships, prophylaxis was initiated again, with 2 FTC/TDF tablets followed by 1 daily tablet until 48 hours after the last intercourse. The control arm received the same regimen, but with placebo. Just as in the PROUD study, all participants received training in order to minimize risk during intercourse, and condoms were provided throughout follow-up. Again, there was a high incidence of STIs during follow-up, which confirms high-risk relationships in both arms of the study. The same as in the PROUD study, the Safety Committee interrupted this study 9 months after its initiation, because there were 2 HIV infections during follow-up in the study arm (0.91 infections/100 person-years) vs. 14 in the placebo arm (6.6/100 person-years). Prophylaxis had an 86% efficacy (CI95% 40-98, p=0.002), and it was necessary to treat 18 persons in order to prevent 1 new infection. Again, none of the two persons infected in the FTC/TDF group had detectable TAF levels in blood.

The HPTN 067 / ADAPT study (Alternative Dosing to Augment PrEP Pll-Taking) is a Phase II clinical trial designed to confirm if non-daily PrEP dosing regimens could make compliance easier⁸. The study was conducted on 3 different populations: MSM in Bangkok, MSM in Harlem, and heterosexual women in Cape Town. In the three arms, participants were randomized to receive 1 daily TDF/FTC tablet, or a non-daily tablet based on time (1 tablet twice a week plus 1 extra tablet after each sexual contact), or based on sexual activity (1 tablet before and 1 tablet after each sexual contact). In the three sub-groups, daily prophylaxis achieved better rates in the reduction of new infections, also demonstrating better treatment adherence. Overall, the Harlem cohort achieved the worst response (65% for the Harlem cohort, 85% for the Bangkok cohort, 75% for the Cape Town cohort).

Against these studies which have demonstrated the efficacy of PrEP, other studies have been reported where this efficacy has been questioned. The FEM-PrEP study included 2,120 HIV-negative women in Kenya, South Africa and Tanzania, who were randomized to FTC/TDF or placebo⁹. In total, 33 women were infected in the FTC/TAF group (incidence of 4.7 infections/100 person-years of follow-up [pyf]) vs. 35 in the placebo arm (5 infections/100 pyf), with a 0.94 HR of protection (CI95% 0.59-1.52). The Voice study, conducted in South Africa, Zimbabwe and Uganda, included 5,029 HIV-negative women who were randomized to TDF only, FTC/TDF, 1% vaginal TDF gel, and two placebo arms, one on oral treatment and the other one on vaginal gel¹⁰. In total, there were 312 infections with a 5.7/100 pyf incidence. In this instance, none of the 3 study arms offered protection vs. placebo. The efficacy of TDF administered as monotherapy

Table 1. Main clinical trials published on PrEP

Study (n°)	Subjects	Drug	Efficacy (CI95)
iPrEx	MSM and TGW	FTC/TDF	44% (15, 63)
FEM-PrEP	Women	FTC/TVD	6% (-52, 41)
TDF2	HTX women	FTC/TVD	49% (-22, 81)
TDF2	HTX men	FTC/TVD	80% (25, 97)
Partners	HTX women	TDF	63% (20, 83)
Partners	HTX men	TDF	71% (37, 87)
Partners	HTX women	FTC/TVD	66% (28, 84)
Partners	HTX men	FTC/TVD	84% (54, 94)
Voice	HTX women	TDF	-49% (-129, 3)
Voice	HTX women	FTC/TVD	-4,4% (-149, -27)
Bangkok	PDA's	TDF	49% (9, 72)
Proud	MSM	FTC/TDF	86% (64, 96)
Ipergay	MSM and TGW	FTC/TDF	86% (40, 98)

was of -49%, FTC/TDF reached a -4.4% efficacy, and finally, the vaginal gel showed a 14.5% efficacy, in this last case without any statistical significance.

Outside sexual transmission, a study conducted in Bangkok showed a 48.9% level of protection (CI95% 9.6-72.2), among 2,413 parenteral-drug addicts (PDAs) who were not infected with HIV, and who were randomized to receive TDF or to the control arm¹¹.

In the majority of cases, the differences in PrEP efficacy between the different studies lie in their different treatment compliance. For example, in the VOICE study, where the efficacy of PrEP was not demonstrated, TDF levels were only detected in 30%, 29% and 25% of the patients randomized to receive TDF, FTC/TDF or TDF gel¹⁰. Likewise, only 28% of women assigned to the FTC/TDF arm had detectable FTC levels in the FEM-PrEP study⁹. In a sub-analysis of the iPrex study, when analyzing those persons randomized to receive FTC/TDF who were infected by HIV vs. those without the infection, the former presented lower TDF levels, both in the seroconversion visit (8% vs. 44%, $p < 0.001$), and in the visit 90 days before (11% vs. 51%, $p < 0.001$)⁹. In fact, a 90% reduction was demonstrated in the risk of HIV infection in those who presented detectable TDF concentrations in peripheral blood cells.

Similar data were found in the PARTNERS study; in this case, only 21% of the infected persons had levels considered as protective (>40 ng/mL) vs. 71% in non-infected persons⁵. Even in those persons who exceeded said concentration, there was an 88% efficacy of prophylaxis (CI95% 60-96) for those who received TDF and 91% (CI95% 47-98) for those who received FTC/TDF.

Finally, in the study conducted in Bangkok among PDAs, the efficacy reached 73.5% (CI95% 16.6-94) when the analysis was restricted to persons with good treatment compliance, and with detectable TDF levels¹¹.

Besides low treatment adherence as a clear cause for PrEP failure, some studies might indicate that some pharmacological differences could also explain these discrepancies. For example, after PrEP administration, it has been confirmed that TDF levels in male rectal tissue are between 10 and 100 times higher than those reached in female cervico-vaginal tissue; this could point towards a worse efficacy of PrEP among women¹².

Real-life data on PrEP

After the first published clinical trials, in 2012 the FDA approved the use of PrEP, and in 2014 the CDC issued some recommendations for its use¹³. Currently, many studies have been reported about its use in real life, and under these circumstances it does not seem that results will deviate too far from clinical trial reports. In data reported within the San Francisco area by the Kaiser Permanente Insurance Company, between July, 2012 and February, 2015, after PrEP was prescribed to 657 persons with a follow-up of 388 persons/year, and even though there was a high rate of STI diagnosis (28% of these persons presented at least one STI during follow-up), there were no cases of HIV infection¹⁴.

In the DEMO Project study, conducted in San Francisco and Miami clinics, PrEP was administered to 557 MSM and TGW between October, 2012 and January, 2014¹⁵. In total, there were 5 HIV infections; three of them were considered primary infections existing at the time of inclusion, and only 1 appeared during follow-up (0.43/100 pyf incidence). Once more, none of these two last participants had protective levels of TDF in their blood at the time of infection.

It is worth highlighting the ATN 110 study, which analyzed the use of PrEP in a population of 200 18-to-22-year old MSM¹⁶. In total, there were 4 cases of HIV infection (3.29/100 pyf). In one of them, it was demonstrated that the patient was already infected with HIV at the time of inclusion; in the other 3 cases, TDF compliance was null at the time of infection (as demonstrated by TDF levels in blood).

Finally, in terms of efficacy data in real life, recently we have become aware of the confirmation of a significant reduction in new HIV infections among MSM, demonstrated since 2015 in 5 London clinics. This reduction would be justified by the use of PrEP, and at the same time by the effort made towards early diagnosis and treatment of new infections^{17,18}.

All these data come to confirm those previously provided by clinical trials. After PrEP prescription, the incidence of HIV infection is low among a population where, given the high incidence of STI, it would be expected to find also a high incidence of new HIV infections. Likewise, these confirm the

importance of treatment compliance, because PrEP is only effective when there is high adherence to treatment.

Safety

Both TDF alone and in combination with FTC are well-tolerated drugs, seldom associated with the development of adverse effects at short and medium term. This rule seems to apply also in the case of PrEP, and its tolerability and safety can be considered satisfactory. In the majority of the studies reviewed, there were no clinically significant differences between the TDF or FTC/TDF arms and the placebo arms regarding the development of any adverse effects, grade 3 / 4 adverse effects, gastrointestinal disorders, diarrhoea, or discontinuation of the study due to adverse effects^{5,9}.

Particular attention must be paid to the potential development of renal toxicity associated with the use of TDF. A sub-analysis of the PARTNERS study analyzed specifically this potential toxicity¹⁹. After 18 months of follow-up, there was a change in the estimated glomerular filtration rate from -0.22, +0.14 or +1.37 mL/min/1.73 m² in the FTC/TDF, TDF or placebo arms, respectively, and there was a $>25\%$ reduction in the estimated glomerular filtration rate over 18 months vs. the basal level in 0.41%, 0.25% or 0.83% of the FTC/TDF, TDF or placebo arms, respectively.

The use of TDF has also been associated with a loss in bone mineral density in those persons with HIV infection. A TDF2 sub-study assessed this potential loss in 109 persons who received FTC/TDF and 112 in the placebo arm. All of them underwent a basal densitometry, and then subsequent tests every 6 months²⁰. Those persons who received FTC/TDF presented statistically significant worsening in T-scores or Z-scores throughout the study, both in lumbar spine as in hips. However, there were no differences in the incidence of bone fractures between both groups.

Regardless of this good profile of safety and tolerability, we must underline that those persons included in PrEP studies are young individuals, with few comorbidities, mostly male, and who received treatment during relatively short periods of time. However, according to data about the use of TDF during antiretroviral treatment, we know that TDF toxicity occurs at long term, typically after 3 to 5 years of treatment, and in persons with additional comorbidities such as hypertension or diabetes for renal toxicity, and women during menopause for the loss of bone mineral density. For these reasons, safety data for this strategy should be measured at long term, and with a longer follow-up.

Controversies: Prep failure, potential development of resistance mutations, and increase in STI diagnosis

Since the start of antiretroviral therapy, we know that treatment with sub-optimal therapies (monotherapy or dual) is associated with a high rate of development of resistance mutations. Their potential development during PrEP has been considered one of the major drawbacks that could appear. However, those studies conducted so far have not demonstrated an increase in resistance development with the use of PrEP. In a review that analyzed 10,045 persons included in different studies, 305 persons were infected during prophylaxis, and 18 of them (0.18% of the total number of persons included) presented resistance mutations²¹. However, half of those who developed some resistance mutation had been included in the study during their primary infection. Taking into account these facts, and excluding this group, there was a 0.9% resistance development among the total subjects included.

A case has been recently reported about a person infected with HIV while he was on PrEP, with good treatment compliance demonstrated through drug levels²². In this case, a resistance analysis demonstrated the presence of mutations to integrase inhibitor drugs (not included in the PrEP), while no mutations causing resistance to TDF were found: TDF is a drug included in the PrEP, and with high levels demonstrated in blood. Therefore, the conclusion of this case has been that this is not a failure in PrEP: this subject was exposed to a virus that already had resistance mutations, and this could not be prevented despite an adequate compliance with PrEP.

We know that viral replication is very high during the primary infection, and in these circumstances, monotherapy or dual therapy must be considered sub-optimal, and associated with a high development of resistance mutations. It has been calculated that there is a $>25\%$ development of re-

sistance mutations in persons who were included in PrEP programs when they were already infected; this rate appears in contrast with the 0.09% previously stated²³. As expected, the most frequently induced mutations were M184V/I and K65R, both in the reverse transcriptase gene. For this reason, follow-up must be conducted for those persons initiating PrEP, given the potential risk of developing resistance mutations in the early stage of an eventual seroconversion^{24,25}.

Finally, given that no clinical trial or real-life study has demonstrated a 100% efficacy in PrEP, we must briefly discuss the likelihood of HIV transmission even if prophylaxis has been adequately prescribed and administered. This fact is so unusual that the confirmation of one HIV infection in the context of an adequate PrEP in one single person has deserved a recent communication to the scientific community²⁶. This case has been observed in Amsterdam: a MSM male with a mean of 16 sexual contacts per month, consisting in anal sex without using condoms; there was a mean of 3.7 sexual partners in each contact. This repeated exposure to high-risk relationships without protection is the most likely cause for HIV infection regardless of an adequate PrEP.

Another potential controversy in the context of PrEP implementation is the fact that it might entail an increase in the transmission of other STIs. In a re-

cent meta-analysis conducted in the University of California (UCLA), based on 18 cohort studies comparing a MSM population receiving PrEP vs. MSM who were not receiving PrEP, it was shown how the MSM arm on PrEP presented a risk 45 times higher of being diagnosed with 3 common STIs (syphilis, chlamydia and gonorrhoea) vs. the MSM arm not receiving PrEP²⁷.

The potential risks, such as an increase in STI diagnosis in parallel with PrEP implementation, the potential infection by strains which already have resistance mutations, or potential infections by repeated exposure regardless of PrEP with adequate compliance, reinforce the need to continue conducting periodical screenings for STI, HIV and hepatitis, following the CDC recommendations.

Conclusions

PrEP is an effective and safe strategy for the prevention of HIV infection in persons at risk of said infection. Treatment compliance is particularly important in order to ensure its efficacy. However, there are still different issues that must be solved, such as improving its efficacy in women, long-term safety, or how to avoid its use during primary infection, in order to prevent an accumulation of resistance mutations.

Bibliography

- Singh S, Song R, Johnson AS, McCray E, Hall I. HIV incidence, prevalence, and undiagnosed infections in men who have sex with men. | CROI Conference. Retro-conference Retroviruses Opportunistic Infect Febr 13-17, 2017 Seattle [cited 2017 Apr 27]; Available from: <http://www.croiconference.org/sessions/hiv-incidence-prevalence-and-undiagnosed-infections-men-who-have-sex-men>
- Vigilancia Epidemiológica del VIH y SIDA en España. [Informe en internet]. Dirección general de Salud Pública, Calidad e Innovación 2016. [citado mayo 2017] Disponible en: https://www.mssi.gob.es/ciudadanos/enflesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIH_SIDA_2016.pdf
- Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, *et al*. Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. *N Engl J Med*. 2010;363:2587-99.
- Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, Smith DK, Rose CE, Segolodi TM, *et al*. Antiretroviral Preexposure Prophylaxis for Heterosexual HIV Transmission in Botswana. *N Engl J Med*. 2012;367:423-34.
- Boeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, *et al*. Antiretroviral Prophylaxis for HIV Prevention in Heterosexual Men and Women. *N Engl J Med*. 2012;367:399-410.
- McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, *et al*. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet*. 2016 ;387:53-60.
- Molina J-M, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, *et al*. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2015;373:2237-46.
- Sivay M V, Li M, Piwowar-Manning E, Zhang Y, Hudelson SE, Marzinke MA, *et al*. Characterization of HIV seroconverters in a TDF/FTC PrEP study. *J AIDS J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2017 Mar 22 [cited 2017 Apr 27];1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28328548>
- Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, *et al*. Pre-exposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women. *N Engl J Med*. 2012;367:411-22.
- Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodini N, Nair G, *et al*. Tenofovir-Based Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women. *N Engl J Med*. 2015;372:509-18.
- Choopanya K, Martin M, Suntharasamaj P, Sangkum U, Mock PA, Leethochawalit M, *et al*. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9883):2083-90.
- Garcia-Lerma JG, Cong ME, Mitchell J, Youngpairoj AS, Zheng Q, Masciotra S, *et al*. Intermittent Prophylaxis with Oral Truvada Protects Macaques from Rectal SHIV Infection. *Sci Transl Med*. 2010;2(14):14ra4.
- Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in the United States—2014 Clinical Practice Guideline Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States ·2014. [cited 2017 Apr 27]; Available from: <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/prepguidelines2014.pdf>
- Volk JE, Marcus JL, Phengrasamy T, Blehinger D, Nguyen DP, Follansbee S, *et al*. No New HIV Infections With Increasing Use of HIV Preexposure Prophylaxis in a Clinical Practice Setting. *Clin Infect Dis*. 2015;61:1601-3.
- Liu A, Cohen S, Vittinghoff E. Adherence, Sexual Behavior and HIV/STI Incidence Among MSM and Transgender Women in the US PrEP Demo Project. 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention. Julio 2015. Vancouver, Canada. Abstract TUAC0202.
- Hosek S, Rudy B, Landovitz R. ATN 110: An HIV PrEP Demonstration Project and Safety Study for Young Men who Have Sex with Men in the United States. 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention. Julio 2015. Vancouver, Canada. Abstract TUAC0204LB.
- Whitlock G, Patel S, Suchak T. Rapid initiation of antiretroviral treatment in newly diagnosed HIV: experience of a central London clinic. 23rd Annual Conference of the British HIV Association. Liverpool, April 4-7, 2017. Abstract O14.
- Delpuch V. Towards elimination of HIV amongst gay and bisexual men in the United Kingdom. 23rd Annual Conference of the British HIV Association. Liverpool, April 4-7, 2017.
- Mugwanya KK, Wyatt C, Celum C, Donnell D, Mugo NR, Tappero J, *et al*. Changes in Glomerular Kidney Function Among HIV-1 – Uninfected Men and Women Receiving Emtricitabine – Tenofovir Disoproxil Fumarate Preexposure Prophylaxis. *JAMA Intern Med*. 2015;175:246.
- Kasonde M, Niska RW, Rose C, Henderson FL, Segolodi TM, Turner K, *et al*. Bone Mineral Density Changes among HIV-Uninfected Young Adults in a Randomised Trial of Pre-Exposure Prophylaxis with Tenofovir-Emtricitabine or Placebo in Botswana. Lama JR, editor. *PLoS One*. 2014;9:e90111.
- Spinner CD, Boesecke C, Zink A, Jessen H, Stellbrink HJ, Rockstroh JK, *et al*. HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP): a review of current knowledge of oral systemic HIV PrEP in humans. *Infection*. 2016;44:151-8.
- Knox DC, Anderson PL, Harrigan PR, Tan DHS. Multidrug-Resistant HIV-1 Infection despite Preexposure Prophylaxis. *N Engl J Med*. 2017;376:501-2.
- Landovitz RJ. Preexposure Prophylaxis For HIV Prevention: What We Know and What We Still Need to Know for Implementation. *Top Antivir Med*. 2017;23:85-90.
- Parikh UM, Mellors JW. Should we fear resistance from tenofovir/emtricitabine pre-exposure prophylaxis? *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11:49-55.
- Dimitrov DT, Baily M-C, Hallett TB, Albert J, Boucher C, Mellors JW, *et al*. How Much Do We Know about Drug Resistance Due to PrEP Use? Analysis of Experts' Opinion and Its Influence on the Projected Public Health Impact. Apetrei C, editor. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158620.
- Elske H, Godelieve J de B. Acute infection with a wild-type HIV-1 virus in prep user with high TDF levels.. CROI Conf Febr 13-16, 2017 Seattle, Washington Abstr 953; Available from: <http://www.croiconference.org/sessions/acute-infection-wild-type-hiv-1-virus-prep-user-high-tdf-levels>
- Harawa NT, Holloway IW, Leibowitz A, Weiss R, Gildner J, Landovitz RJ, *et al*. Serious concerns regarding a meta-analysis of preexposure prophylaxis use and STI acquisition. *AIDS*. 2017 31:739-40.

VERSIÓN ESPAÑOLA

Introducción

Según los últimos datos presentados referentes al número de nuevas infecciones por VIH en mayores de 13 años, en el periodo 2008-2014 la incidencia global ha disminuido en los Estados Unidos. Sin embargo, al analizar las diferentes poblaciones en riesgo de adquisición, se ha objetivado un incremento de nuevas infecciones en el grupo de hombres que tienen sexo con hombres (HSH) de edades comprendidas entre 25 a 34 años así como en mayores de 55¹.

En España, según datos del Ministerio de Sanidad, durante 2014 se comunicaron 3.366 nuevos casos de infección por VIH. Tras realizar la estimación, teniendo en cuenta el retraso existente en la notificación de los casos, se calcula que en 2014 se produjeron 9,34 nuevas infecciones por cada 100.000 habitantes siendo el 54% de ellos en HSH. Esto supone un incremento respecto a años anteriores en el grupo de población HSH de edades comprendidas entre los 20 a 30 años².

Este incremento de nuevas infecciones en el grupo de HSH en un contexto de estabilidad global e incluso disminución en los nuevos casos durante los últimos años, es indicativo de la ausencia de eficacia de las medidas y campañas de prevención establecidas hasta el momento en dicho grupo. Es necesario por tanto implementar medidas preventivas alternativas, siendo la profilaxis farmacológica pre-exposición (PrEP) una de las opciones mejor evaluadas. A tener en cuenta, los resultados de los ensayos clínicos se han replicado de forma consistente en alguno de los lugares en los que se ha generalizado su uso en los casos indicados.

La administración de fármacos para prevenir una infección o sus consecuencias clínicas es una estrategia ya bien conocida y aplicada en medicina en situaciones diversas como la prevención de malaria administrando fármacos antipalúdicos o la administración de antibióticos como profilaxis quirúrgica. De forma similar, la base teórica de la PrEP se basa en la administración de antirretrovirales antes de que se produzca un contacto sexual que pudiera transmitir la infección por el VIH.

En este artículo haremos un breve repaso sobre los principales aspectos de esta estrategia, centrándonos fundamentalmente en la eficacia y seguridad de la misma.

Estudios sobre la eficacia de la PrEP como estrategia de prevención de la infección por VIH

El primer estudio que demostró la eficacia de la PrEP oral como estrategia de prevención frente al VIH fue el estudio iPrEx publicado en el año 2010³ emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate (FTC-TDF). En este estudio se incluyeron 2.499 varones HSH seronegativos o mujeres transgénero (MTG) que tenían relaciones sexuales con hombres. Todos ellos fueron aleatorizados a recibir una combinación de emtricitabina y tenofovir disoproxil difumarato (FTC/TDF) o placebo una vez al día. Tras un año de seguimiento se habían infectado por VIH 36 personas en el grupo FTC/TDF frente a 64 en el grupo placebo siendo la tasa de reducción de las

nuevas infecciones de un 44% (IC95% 15-63) en el grupo de PrEP respecto al placebo.

Tras este primer estudio se han ido realizando otros que han ido aportando más y mejores datos sobre la eficacia de esta estrategia de prevención. A continuación comentamos lo más relevante de ellos, estos datos se encuentran además resumidos en la tabla 1.

Otro de los estudios destacables, el estudio TDF2, patrocinado por los Centros de Control de Enfermedades de Atlanta (CDC), analizaba la utilización de FTC/TDF o placebo en mujeres y hombres seronegativos en Botswana y con relaciones sexuales de riesgo⁽⁴⁾. Durante el seguimiento se produjeron 9 infecciones en el grupo de tratamiento (1,2 infecciones/100 personas año de seguimiento (pas) frente a 24 en el grupo placebo (3,1 infecciones/100 pas; lo que arroja una eficacia de la PrEP del 62,2% en este estudio (IC95%: 21,5-83,4).

El estudio Partners realizado en Kenia y Uganda incluyó 4.757 parejas heterosexuales serodiscordantes que fueron aleatorizadas a recibir TDF sólo, FTC/TDF combinado o placebo⁽⁵⁾. Durante los 23 meses de seguimiento se produjeron 82 infecciones por VIH; 17 en el grupo TDF (0,65 episodios/100 personas año de seguimiento), 13 en el grupo FTC/TDF (0,50/100 personas año de seguimiento) y 52 en el grupo placebo (1,99/100 personas año de seguimiento). Por lo tanto el uso de TDF tuvo una protección del 67% respecto al grupo placebo (IC95% 44-81) y la protección fue del 75% (IC95% 55-87) para el grupo FTC/TDF.

A partir del año 2015 se comunicaron datos también de estudios realizados en Europa. Los dos más importantes fueron en primer lugar el estudio PROUD⁶. En él se incluyeron 544 HSH aleatorizados a recibir 1 comprimido diario de FTC/TDF de manera inmediata o a diferir su inicio 12 meses. Todos los participantes fueron instruidos con consejos para reducir el riesgo durante las relaciones sexuales y se suministraron preservativos durante todo el estudio. A lo largo del seguimiento, ambos grupos presentaron una alta incidencia de ITS y sin diferencias estadísticas entre ellos. El estudio fue suspendido por el comité de seguridad al comprobar que las personas en las que se difería el inicio de la profilaxis tenían un mayor riesgo de infección por VIH que las que lo hacían de manera inmediata. En el grupo de tratamiento inmediato se produjeron 3 infecciones, frente a 20 en el grupo diferido (9,0/100 personas-año) y con una reducción del 86% (IC90% 64-96). Según estos datos sería necesario dar la profilaxis a 13 personas para evitar una nueva infección por VIH. De las tres personas que se infectaron en el brazo de tratamiento inmediato, una entró en el estudio ya infectada (serología negativa pero PCR-VIH positiva en el basal); mientras que las otras dos habían dejado de tomar la profilaxis tiempo antes de la infección.

El segundo trabajo es el estudio Ipergay, realizado en Francia y Canadá, y en el que se incluyeron 400 varones HSH o mujeres transgénero (MTG) no infectados por VIH y con alto riesgo de infección⁷. Tras la inclusión fueron aleatorizados a recibir profilaxis con FTC/TDF o con placebo. En este caso la profilaxis se realizaba a demanda con la administración de 2 comprimidos de FTC/TDF entre 2-24 horas antes de mantener una rela-

Tabla 1. Principales ensayos clínicos publicados sobre PrEP

Estudio (n°)	Sujetos	Fármaco	Eficacia (IC95)
iPrEx	HSH y MTG	FTC/TDF	44% (15, 63)
FEM-PrEP	Mujeres	FTC/TVD	6% (-52, 41)
TDF2	Mujeres HTX	FTC/TVD	49% (-22, 81)
TDF2	Varones HTX	FTC/TVD	80% (25, 97)
Partners	Mujeres HTX	TDF	63% (20, 83)
Partners	Varones HTX	TDF	71% (37, 87)
Partners	Mujeres HTX	FTC/TVD	66% (28, 84)
Partners	Varones HTX	FTC/TVD	84% (54, 94)
Voice	Mujeres HTX	TDF	-49% (-129, 3)
Voice	Mujeres HTX	FTC/TVD	-4,4% (-149, -27)
Bangkok	ADVP	TDF	49% (9, 72)
Proud	HSH	FTC/TDF	86% (64, 96)
Ipergay	HSH y MTG	FTC/TDF	86% (40, 98)

ción sexual, seguido de 1 comprimido a las 24 horas y otro a las 48 horas de dicha relación. En el caso que se siguieran teniendo relaciones sexuales se continuaba con 1 comprimido diario hasta las 48 horas de la última relación. Si con posterioridad se volvían a mantener relaciones sexuales, se iniciaba de nuevo la profilaxis con 2 comprimidos de FTC/TDF seguidos de 1 comprimido diario hasta 48 horas después de la última relación. El brazo control recibió el mismo esquema, aunque con un placebo. Al igual que en el estudio PROUD todos los participantes fueron instruidos para minimizar el riesgo durante las relaciones sexuales y se facilitaron preservativos durante todo el seguimiento. De nuevo la incidencia de ITS durante el seguimiento fue elevada lo que habla a favor del mantenimiento de relaciones de alto riesgo en ambos brazos del estudio. Al igual que en el estudio PROUD, el comité de seguridad suspendió el estudio a los 9 meses de su inicio, ya que durante el seguimiento se produjeron 2 infecciones por VIH en el grupo de estudio (0,91 infecciones/100 personas-año) frente a 14 en el grupo placebo (6,6/100 personas-año). La efectividad de la profilaxis fue del 86% (IC95% 40-98, $p=0,002$), siendo necesario tratar a 18 personas para prevenir 1 nueva infección. De nuevo ninguna de las dos personas infectadas en el grupo FTC/TDF tenía niveles detectables de TDF en sangre.

El estudio HPTN 067 / ADAPT (Alternative Dosing to Augment PrEP Pill-Taking) es un ensayo clínico en fase II diseñado para comprobar si las pautas intermitentes de PrEP podrían facilitar su cumplimentación⁸ US. El estudio se llevó a cabo en 3 poblaciones diferentes: HSH de Bangkok, HSH de Harlem y mujeres heterosexuales de Ciudad del Cabo. En las tres ramas los participantes fueron aleatorizados a recibir 1 comprimido diario de TDF/FTC o 1 comprimido intermitente en función del tiempo (1 comprimido 2 veces por semana más 1 comprimido extra tras cada contacto sexual) o en función de la actividad sexual (1 comprimido antes y 1 comprimido después de cada contacto sexual). En los tres subgrupos la profilaxis diaria consiguió mejores tasas en la reducción de nuevas infecciones demostrando además una mejor adherencia. De forma global la cohorte de Harlem fue la que peor respuesta alcanzó (65% cohorte Harlem, 85% cohorte Bangkok, 75% cohorte Ciudad del Cabo).

Frente a estos trabajos que sí han demostrado eficacia de la PrEP, se han comunicado otros en los que esta eficacia ha sido cuestionada. El estudio FEM-Prep incluyó 2.120 mujeres seronegativas en Kenia, Sudáfrica y Tanzania que fueron aleatorizadas a FTC/TDF o placebo⁹. En total, 33 mujeres se infectaron en el grupo FTC/TDF (incidencia 4,7 infecciones/100 personas año seguimiento [pas]) frente a 35 en el grupo placebo (5 infecciones/100 pas) con un HR de protección del 0,94 (IC95% 0,59 - 1,52). En el estudio Voice, realizado en Sudáfrica, Zimbabue y Uganda se incluyeron 5.029 mujeres seronegativas que se aleatorizaron a TDF sólo, FTC/TDF, gel vaginal de TDF al 1% y dos grupos placebo uno de tratamiento oral y otro del gel vaginal¹⁰. En total se produjeron 312 infecciones con una incidencia de 5,7/100 pas. En esta ocasión, ninguno de los 3 brazos de estudio, resultaron protectores frente al placebo. La efectividad del TDF administrado como único fármaco solo fue de -49%, la de FTC/TDF fue de -4,4% y finalmente la del gel vaginal 14,5%, aunque en este último caso sin significación estadística.

Fuera de la transmisión sexual, un estudio realizado en Bangkok mostró un nivel de protección del 48,9% (IC95% 9,6-72,2), entre 2.413 personas adictas a drogas por vía parenteral y no infectados por VIH que fueron aleatorizados a recibir TDF o al grupo control¹¹.

En la mayoría de casos, las diferencias en la eficacia de la PrEP entre los diferentes estudios, estriban en las diferencias de cumplimientos terapéuticos. Por ejemplo, en el estudio Voice, que no demostró la eficacia de la PrEP, los niveles de TDF fueron detectados únicamente en el 30%, 29% y 25% de las pacientes aleatorizadas a recibir TDF, FTC/TDF o gel de TDF¹⁰. De igual manera, solo el 28% de las mujeres asignadas a FTC/TDF tenían niveles detectables de FTC en el estudio FEM-PrEP⁹. En un subanálisis del estudio iPrex cuando se comparaba aquellas personas aleatorizadas a recibir FTC/TDF que se infectaban por VIH con las que no se infectaban, aquellos tenían menores niveles de TDF, tanto en la visita de la seroconversión (8% vs 44%, $p<0,001$), como en la de los 90 días previos (11% vs 51%, $p<0,001$)⁹. De hecho, en los que presentaban concentraciones de TDF detectables en células de sangre periférica se demostró una reducción del 90% en el riesgo de adquisición de VIH.

Datos parecidos se encontraron en el estudio PARTNERS, en este caso entre las personas infectadas solo el 21% tenían niveles considerados como

protectores (>40 ng/mL) frente al 71% de los no infectados⁵. Incluso, en aquellas personas que superaban dicha concentración la efectividad de la profilaxis fue del 88% (IC95% 60-96) para las que recibían TDF y 91% (IC95% 47-98) para las que recibían FTC/TDF.

Por último, en el estudio realizado en Bangkok entre ADVP, cuando el análisis se restringía a personas con buen cumplimiento terapéutico y que tuvieran niveles detectables de TDF, la eficacia subió hasta el 73,5% (IC95% 16,6-94)¹¹.

Además de la baja adherencia como causa clara del fallo de la PrEP, algunos trabajos podrían indicar que hay también diferencias farmacológicas que explicarían estas discrepancias. Por ejemplo, tras la administración de PrEP se ha comprobado que los niveles de TDF en tejido rectal de varones son entre 10-100 veces mayores que los alcanzados en tejido cervicovaginal de mujeres, lo cual podría hablar a favor de una peor eficacia de la PrEP entre las mujeres¹².

Datos de PrEP en la vida real

Tras los primeros ensayos clínicos publicados, la FDA aprobó en 2012 la utilización de la PrEP y en 2014 los CDC realizaron unas recomendaciones de su utilización¹³. En la actualidad se han comunicado diversos estudios sobre su uso en la vida real y no parece que en estas circunstancias los resultados se alejen mucho de lo comunicado en los ensayos clínicos. En datos comunicados del área de San Francisco dentro de la aseguradora Kaiser Permanente en el periodo entre julio de 2012 y febrero de 2015, tras la prescripción de PrEP a 657 personas con un seguimiento de 388 personas/año, y a pesar de presentar un alto porcentaje de diagnósticos de ITS (28% de las personas presentaron al menos una ITS durante el seguimiento), no hubo ningún caso de infección por VIH¹⁴.

En el estudio DEMO Project realizado en clínicas de San Francisco y Miami se administró PrEP a 557 HSH y MTG entre octubre de 2012 y enero de 2014¹⁵. Se produjeron un total de 5 infecciones por VIH; tres de las cuales fueron consideradas como primoinfecciones presentes en el momento de la inclusión y solo hubo 2 a lo largo del seguimiento (incidencia de 0,43/100 pas). Una vez más, ninguno de estos dos últimos participantes tenía niveles protectores de TDF en sangre en el momento de la infección.

Merece la pena resaltar el estudio ATN 110 que analiza la utilización de PrEP en una población de 200 HSH entre 18-22 años¹⁶. En total se produjeron 4 episodios de infección VIH (3,29/100 pas). En uno de ellos se demostró que el paciente había iniciado su participación en el estudio ya infectado por VIH, en los otros 3 casos la adherencia al TDF fue nula en el momento en el que se produjo la infección (demostrada por niveles de TDF en sangre).

Por último, respecto a datos de eficacia en vida real hemos conocido muy recientemente la confirmación del descenso significativo de nuevas infecciones por VIH en HSH demostrada desde el año 2015 en 5 clínicas de Londres. Este descenso estaría justificado por una combinación de estrategias consistente en incrementar la utilización de la PrEP de forma paralela a la realización de un esfuerzo en el diagnóstico y tratamiento precoz de las nuevas infecciones^{17,18}.

Todos estos datos vienen a confirmar los aportados previamente por los ensayos clínicos. Tras la prescripción de PrEP, la incidencia de infección VIH es baja en un colectivo en el que, a la vista de la alta incidencia de ITS, cabría esperar también una alta incidencia de nuevas infecciones por VIH. De igual manera confirman la importancia que tiene el cumplimiento terapéutico ya que la PrEP es efectiva únicamente si hay una alta adherencia al tratamiento.

Seguridad

Tanto TDF solo como en combinación con FTC son fármacos bien tolerados y poco asociados con el desarrollo de efectos adversos en el corto y medio plazo. Esta norma parece seguir cumpliéndose en el caso de la PrEP y tanto la tolerancia como la seguridad de los mismos puede considerarse como satisfactoria. En la mayoría de los estudios analizados no existieron diferencias clínicamente significativas entre los grupos TDF o FTC/TDF y los grupos placebo respecto a aparición de cualquier efecto adverso, efectos adversos grado 3/4, trastornos gastrointestinales, diarrea o discontinuación del estudio por efectos adversos^{5,9}.

Especial atención merece la posible aparición de toxicidad renal asociada con el uso de TDF. Un subanálisis del estudio PARTNERS analizó específicamente esta posible toxicidad¹⁹. Tras 18 meses de seguimiento se produjo un cambio del filtrado glomerular estimado de -0,22, +0,14 o +1,37 mL/min/1,73 m² en los grupos FTC/TDF, TDF o placebo respectivamente y se produjo una disminución >25% del filtrado glomerular estimado a lo largo de los 18 meses respecto al basal en el 0,41%, 0,25% o 0,83% de los grupos FTC/TDF, TDF o placebo respectivamente.

El uso de TDF, también se ha sido asociado con una pérdida de la densidad mineral ósea en personas infectadas por VIH. Un subestudio del TDF2 valoró esta posible pérdida en 109 personas que recibieron FTC/TDF y 112 del grupo placebo. A todos ellos se les realizó una densitometría basal y cada 6 meses con posterioridad²⁰. Las personas que recibieron FTC/TDF presentaron un empeoramiento estadísticamente significativo de los T-scores o Z-scores a lo largo del estudio tanto en la columna lumbar como en la cadera. Sin embargo, no hubo diferencias en la incidencia de fracturas óseas entre ambos grupos.

A pesar de este buen perfil de seguridad y tolerancia hay que reseñar que las personas incluidas en los estudios de PrEP son individuos jóvenes, con pocas comorbilidades, mayoritariamente varones y que reciben el tratamiento durante periodos relativamente cortos de tiempo. Sin embargo, de los datos conocidos del uso de TDF durante el tratamiento antirretroviral sabemos que la toxicidad de TDF se produce en el largo plazo, normalmente por encima de 3-5 años de tratamiento, y en personas que tienen comorbilidades añadidas como hipertensión o diabetes para la toxicidad renal y mujeres durante la menopausia para la pérdida de la densidad mineral ósea. Por estas razones, los datos de seguridad de esta estrategia debería ser medida en el largo plazo y con un seguimiento más prolongado de los mismos.

Controversias: Fracaso de la prep, posibilidad de aparición de mutaciones de resistencia e incremento en el diagnóstico de ITS

Desde los inicios del tratamiento antirretroviral sabemos que el tratamiento con terapias subóptimas (mono o biterapias) se asocian con un alto índice de desarrollo de mutaciones de resistencia. Su posible aparición durante la PrEP, se ha considerado como uno de los inconvenientes mayores que se podrían presentar. Sin embargo, de los estudios realizados hasta el momento no se ha demostrado un incremento en la aparición de resistencias en la utilización de la PrEP. En una revisión y analizando 10.045 personas incluidas en varios estudios, 305 personas se infectaron durante la profilaxis y de ellas, 18 (0,18% del total de incluidos) presentaron mutaciones de resistencia (21). Sin embargo, la mitad de los que desarrollaron alguna mutación de resistencia eran sujetos que habían sido incluidos en el estudio durante su primoinfección. Teniendo en cuenta estos hechos, y excluyendo a este grupo, el desarrollo de resistencias fue de 0,09% del total de sujetos incluidos.

Recientemente se ha comunicado un caso de un individuo infectado por VIH mientras estaba tomando PrEP con buena adherencia demostrada mediante niveles de fármacos²². En este caso, tras realizar el análisis de resistencias se demostró la presencia de mutaciones a fármacos inhibidores de la integrasa (no incluidos en la PrEP) mientras no se encontraron muta-

ciones que confirieran resistencia al TDF, fármaco incluido en la PrEP y con niveles elevados demostrados en sangre. La conclusión por tanto de este caso ha sido que no se trata de un fallo en la PrEP, el individuo se expuso a un virus ya con mutaciones de resistencia que no pudieron ser evitadas a pesar del cumplimiento correcto de la PrEP.

Durante la primoinfección sabemos que la replicación vírica es muy alta y en estas circunstancias la mono o biterapia debe considerarse como subóptima y asociada con un alto desarrollo de mutaciones de resistencias. Se ha calculado que la aparición de mutaciones de resistencia en personas que entraron ya infectadas en los programas de PrEP es superior al 25%, cifra que contrasta con el 0,09% antes expuesto²³. Como era de esperar las mutaciones más frecuentemente inducidas fueron la M184V/I y la K65R ambas en el gen de la transcriptasa inversa. Por esta razón, se debe realizar un seguimiento de los individuos que inician PrEP dado el posible riesgo de desarrollar mutaciones de resistencia en la fase precoz de una eventual seroconversión^{24,25}.

Finalmente, dado que en ningún ensayo clínico ni estudio de vida real se ha demostrado una eficacia de la PrEP del 100%, no podemos dejar de comentar brevemente la posibilidad de que haya transmisión del VIH aunque la profilaxis se esté prescribiendo y tomando correctamente. Este hecho es tan inusual que la constatación de una infección por VIH en el contexto de PrEP adecuada en un único individuo ha merecido una comunicación reciente a la comunidad científica²⁶. El caso al que hacemos referencia se ha objetivado en Amsterdam y se trata de un varón HSH con una media de 16 encuentros sexuales al mes practicando sexo anal sin utilización de preservativo siendo la media de parejas sexuales en cada uno de los encuentros de 3,7. Esta exposición reiterada a relaciones de alto riesgo sin protección es la causa más probable de que se produjera la infección por VIH a pesar de una adecuada PrEP.

Otra de las posibles controversias que surgen en el seno de la implantación de la PrEP es el hecho de que dicha implantación puede conllevar un incremento en la transmisión de otras ITS. En un reciente metanálisis llevado a cabo en la Universidad de California (UCLA) a partir de 18 estudios de cohortes comparando población HSH recibiendo PrEP frente a HSH que no recibe PrEP, se muestra como el grupo de HSH en PrEP presenta un riesgo 45 veces superior de ser diagnosticado de tres ITS comunes (sífilis, chlamydia y gonorrea) respecto al grupo de HSH que no recibe PrEP(27).

Los posibles riesgos como son, el incremento del diagnóstico de ITS de forma paralela a la implementación de PrEP, posibilidad de contagio por cepas ya con mutaciones de resistencia, o posibles contagios por exposición reiterada a pesar de PrEP con adecuado cumplimiento, reafirman la necesidad de no dejar de hacer cribados periódicos de ITS, VIH y hepatitis tal y como está recomendado por los CDC.

Conclusiones

La PrEP es una estrategia eficaz y segura en la prevención de la infección por VIH en personas en riesgo de adquirir dicha infección. El cumplimiento terapéutico es de especial importancia para asegurar la eficacia de la misma. Sin embargo, quedan todavía por resolver diferentes cuestiones como mejorar su eficacia entre las mujeres, la seguridad a largo plazo o como evitar su utilización durante la primoinfección para evitar el acúmulo de mutaciones de resistencias.

Bibliografía

1. Singh S, Song R, Johnson AS, McCray E, Hall I. HIV incidence, prevalence, and undiagnosed infections in men who have sex with men. | CROI Conference. Retroconference Retroviruses Opportunistic Infect Febr 13-17, 2017 Seattle [cited 2017 Apr 27]; Available from: <http://www.croiconference.org/sessions/hiv-incidence-prevalence-and-undiagnosed-infections-men-who-have-sex-men>
2. Vigilancia Epidemiológica del VIH y SIDA en España. [Informe en internet]. Dirección general de Salud Pública, Calidad e Innovación 2016. [citado mayo 2017] Disponible en: https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enf/infecciones/enf/transmisibles/sida/vigilancia/InformeVIH_SIDA_2016.pdf
3. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. N Engl J Med. 2010;363:2587-99.
4. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, Smith DK, Rose CE, Segolodi TM, et al. Antiretroviral Preexposure Prophylaxis for Heterosexual HIV Transmission in Botswana. N Engl J Med. 2012;367:423-34.
5. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, et al. Antiretroviral Prophylaxis for HIV Prevention in Heterosexual Men and Women. N Engl J Med. 2012;367:399-410.
6. McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. Lancet. 2016 ;387:53-60.
7. Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. N Engl J Med. 2015;373:2237-46.

8. Sivay M V, Li M, Piwowar-Manning E, Zhang Y, Hudelson SE, Marzinke MA, *et al.* Characterization of HIV seroconverters in a TDF/FTC PrEP study. *J AIDS J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2017 Mar 22 [cited 2017 Apr 27];1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28328548>
9. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, *et al.* Pre-exposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women. *N Engl J Med.* 2012;367:411–22.
10. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodli N, Nair G, *et al.* Tenofovir-Based Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women. *N Engl J Med.* 2015;372:509–18.
11. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Leethochawalit M, *et al.* Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9883):2083–90.
12. Garcia-Lerma JG, Cong ME, Mitchell J, Youngpairaj AS, Zheng Q, Masciotra S, *et al.* Intermittent Prophylaxis with Oral Truvada Protects Macaques from Rectal SHIV Infection. *Sci Transl Med.* 2010;2(14):14ra4.
13. Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in the United States—2014 Clinical Practice Guideline Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States -2014. [cited 2017 Apr 27]; Available from: <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/prepguidelines2014.pdf>
14. Volk JE, Marcus JL, Phengrasamy T, Blechinger D, Nguyen DP, Follansbee S, *et al.* No New HIV Infections With Increasing Use of HIV Preexposure Prophylaxis in a Clinical Practice Setting. *Clin Infect Dis.* 2015;61:1601–3.
15. Liu A, Cohen S, Vittinghoff E. Adherence, Sexual Behavior and HIV/STI Incidence Among MSM and Transgender Women in the US PrEP Demo Project. 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention. Julio 2015. Vancouver, Canada. Abstract TUAC0202.
16. Hosek S, Rudy B, Landovitz R. ATN 110: An HIV PrEP Demonstration Project and Safety Study for Young Men who Have Sex with Men in the United States. 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention. Julio 2015. Vancouver, Canada. Abstract TUAC0204LB.
17. Whitlock G, Patel S, Suchak T. Rapid initiation of antiretroviral treatment in newly diagnosed HIV: experience of a central London clinic. 23rd Annual Conference of the British HIV Association. Liverpool, April 4-7, 2017. Abstract O14.
18. Delpech V. Towards elimination of HIV amongst gay and bisexual men in the United Kingdom. 23rd Annual Conference of the British HIV Association. Liverpool, April 4-7, 2017.
19. Mugwanya KK, Wyatt C, Celum C, Donnell D, Mugo NR, Tappero J, *et al.* Changes in Glomerular Kidney Function Among HIV-1 – Uninfected Men and Women Receiving Emtricitabine – Tenofovir Disoproxil Fumarate Preexposure Prophylaxis. *JAMA Intern Med.* 2015;175:246.
20. Kasonde M, Niska RV, Rose C, Henderson FL, Segolodi TM, Turner K, *et al.* Bone Mineral Density Changes among HIV-Uninfected Young Adults in a Randomised Trial of Pre-Exposure Prophylaxis with Tenofovir-Emtricitabine or Placebo in Botswana. Lama JR, editor. *PLoS One.* 2014;9:e90111.
21. Spinner CD, Boesecke C, Zink A, Jessen H, Stellbrink HJ, Rockstroh JK, *et al.* HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP): a review of current knowledge of oral systemic HIV PrEP in humans. *Infection.* 2016;44:151–8.
22. Knox DC, Anderson PL, Harrigan PR, Tan DHS. Multidrug-Resistant HIV-1 Infection despite Preexposure Prophylaxis. *N Engl J Med.* 2017;376:501–2.
23. Landovitz RJ. Preexposure Prophylaxis For HIV Prevention: What We Know and What We Still Need to Know for Implementation. *Top Antivir Med.* 2017;23:85–90.
24. Parikh UM, Mellors JW. Should we fear resistance from tenofovir/emtricitabine preexposure prophylaxis? *Curr Opin HIV AIDS.* 2016;11:49–55.
25. Dimitrov DT, Boily M-C, Hallett TB, Albert J, Boucher C, Mellors JW, *et al.* How Much Do We Know about Drug Resistance Due to PrEP Use? Analysis of Experts' Opinion and Its Influence on the Projected Public Health Impact. Apetrei C, editor. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158620.
26. Else H, Godelieve J de B. Acute infection with a wild-type HIV-1 virus in prep user with high TDF levels.. *CROI Conf Febr* 13-16, 2017 Seattle, Washington Abstr 953; Available from: <http://www.croiconference.org/sessions/acute-infection-wild-type-hiv-1-virus-prep-user-high-tdf-levels>
27. Harawa NT, Holloway IVW, Leibowitz A, Weiss R, Gildner J, Landovitz RJ, *et al.* Serious concerns regarding a meta-analysis of preexposure prophylaxis use and STI acquisition. *AIDS.* 2017 31:739–40.

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

- De Miguel Bouzas JC, Castro Tubío E, Villamayor Blanco L. Tiosulfato sódico a bajas dosis en el tratamiento de la arteriopatía urémica calcificante. Farm Hosp. 2017;41(5):638-639.



CASOS CLÍNICOS

Tiosulfato sódico a bajas dosis en el tratamiento de la arteriopatía urémica calcificante

Sodium thiosulfate in the treatment of calcific uremic arteriopathy (calciophylaxis)

Jose Carlos de Miguel Bouzas¹, Eva Castro Tubío², Lucía Villamayor Blanco¹

¹Servicio de Farmacia, Hospital Povisa, Vigo. ²Central de coordinación sanitaria de emergencias en Galicia. España.

Autor para correspondencia

Correo electrónico:
jcdemiguel@povisa.es
(José Carlos de Miguel Bouzas)

Recibido el 4 de febrero de 2017;
aceptado el 9 de mayo de 2017.
DOI: 10.7399/fh.10766

Introducción

La arteriopatía urémica calcificante (AUC) o calcifilaxis es un trastorno poco frecuente y grave que se caracteriza por la necrosis de la piel y del tejido adiposo debida a un depósito anómalo de sales cálcicas que conduce a isquemia^{1,2}.

Aunque se puede manifestar en diversas patologías, ocurre con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis^{1,2}.

El tratamiento debe incluir antisépticos, analgésicos, antibiocioterapia, cámara hiperbárica y tiosulfato sódico³.

Descripción del caso

Varón de 67 años y 58 kg de peso, con hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y trasplante renal en 2008. Desde ese momento tiene valores de creatinina de 2-3 mg/dl y proteinuria. Presenta lesiones ulceradas en el tercio inferior de ambas piernas, con fondo necrótico de varios centímetros y lesiones pequeñas con fondo necrótico igualmente en rodillas, sin aumento de calor local pero con alto riesgo de sobreinfección y/o amputación.

En el momento del ingreso está en tratamiento con prednisona, 5 mg/24 horas; candesartán, 32 mg/24 horas; omeprazol, 20 mg/24 horas; propranolol, 20 mg/12 horas, y parches de fentanilo cada 72 horas. Presenta hipercalcemia, hiperfosfatemia, PTH elevada y no se ha sometido a diálisis en los últimos 12 meses, por lo que se concluye que la causa más probable de las úlceras sea una calcifilaxis.

Se inicia tratamiento con cinacalcet, 30 mg una vez al día para el control del hiperparatiroidismo secundario, y se prescriben 12,5 g de tiosulfato sódico diluidos en 100 ml de suero fisiológico a perfundir en 60 minutos

tras cada una de las tres sesiones de hemodiálisis semanales, sin encontrar interacciones significativas entre este fármaco y la medicación que ya tomaba el paciente.

A los 3 meses, tras evidenciar una notable disminución del diámetro de todas las úlceras y sin signos de infección, se decide suspender el tiosulfato sódico.

Discusión

El tiosulfato sódico es un agente antioxidante, vasodilatador y quelante del Ca, que inhibe la precipitación de las sales cálcicas y disuelve los depósitos de Ca depositados en los vasos^{1,3,4}.

Aunque la dosis óptima para el tratamiento de la AUC no se ha establecido⁵, existen distintas recomendaciones, 20 g^{1,2}, 25 g⁴ y 30 g³; en nuestro caso se administraron 12,5 g, ya que esta es la recomendación en pacientes con peso inferior a 60 kg⁵. No se recomienda una dosificación diferente en pacientes no sometidos a diálisis, tanto con función renal normal como reducida a la mitad, aunque el tiosulfato sódico se excreta principalmente por esta vía. Siempre debe ser administrado tres veces por semana y, si el paciente realiza hemodiálisis, después de la misma⁵.

Solo fue administrado durante 3 meses debido a la buena evolución de las úlceras y el mal estado general del paciente, que hacía pensar en posibles reacciones adversas con un tratamiento más prolongado.

A pesar de haber usado una dosis tan baja, las úlceras mejoraron ostensiblemente por lo que, aunque la dosis óptima aún no se ha establecido, parece correcto reducirla a la mitad en el caso de pacientes con un peso inferior a 60 kg.

PALABRAS CLAVE

Tiosulfato; Sódico; Calcifilaxis.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Bibliografía

1. Salanova Villanueva L, Sánchez González MC, Sánchez Tomero JA, Sanz P. Tratamiento exitoso con tiosulfato sódico en la arteriopatía urémica calcificante. *Nefrología (Madr.)* 2011;31:366-8.
2. Herrera Muñoz S, Buitrago Villa CA, Serna Toro MJ, Restrepo Valencia CA. Arteriopatía calcificante urémica, reporte de un caso tratado con tiosulfato de sodio. *Rev Colomb Nefrol.* 2015;2:63-70.
3. Prados-Soler MC, del Pino y Pino MD, Garófano-López R, Moriana-Domínguez C. Calcifilaxis severa en paciente en hemodiálisis. *Dial Traspl.* 2010;31:76-8.
4. Acuña Vega A, Caba Porras I, Llácer Pérez C, Alcalá Sanz A, Cantudo Cuenca D, Marín Pozo F. Elaboración de Tiosulfato Sódico 25% inyectable. [Citado 11/06/2017]. Disponible en: http://www.sefh.es/sefhpublicaciones/documentos/56_congreso/jueves_16.30_sala23_farmacotecnia_oral_vega.pdf
5. Nigwekar SU, Tadhani RI. Calciphylaxis (calcific uremic arteriopathy). [Citado 11/06/2017]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/calciphylaxis-calcific-uremic-arteriopathy?source=machineLearning&search=calcifilaxis+tiosulfato+de+sodio&selectedTitle=1%7E66§ionRank=1&anchor=H11#H11>

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

- Gallego Muñoz C, Guerrero Navarro N, Torres Barrera EP,
- Olmos Gutiérrez L. Paciente joven diagnosticada de intoxicación
- grave por hojas de tejo. Farm Hosp. 2017;41(5):640-641.



CASOS CLÍNICOS

Paciente joven diagnosticada de intoxicación grave por hojas de tejo

Young patient diagnosed with severe poisoning caused by yew leaves

Cristóbal Gallego Muñoz¹, Nieves Guerrero Navarro²,
 Elisa del Pilar Torres Barrera³, Luis Olmos Gutiérrez⁴

¹Farmacia Hospitalaria, Hospital Sierrallana, Torrelavega. Cantabria. ²Hospital La Merced, Osuna. Sevilla. ³Universidad Pablo de Olavide, Sevilla. ⁴Universidad de Sevilla, Sevilla. España.

Autor para correspondencia

Correo electrónico:
 toba_gallego@hotmail.com
 (Cristóbal Gallego Muñoz)

• Recibido el 6 de marzo de 2017;
 • aceptado el 30 de abril de 2017.
 • DOI: 10.7399/fh.10790

Introducción

El tejo común o tejo negro (*Taxusbaccata*) es una conífera que se puede encontrar en España, principalmente en los sistemas montañosos septentrionales. Excepto los arilos de las semillas, todas las partes del árbol contienen una sustancia tóxica denominada taxina, que es una mezcla de alcaloides que generan irritación gastrointestinal y efectos cardiotoxicos, antagonizando los canales de sodio y calcio en el miocito. Se considera dosis letal en humanos el líquido resultante de la cocción de 50 a 100 g de hojas de tejo¹. Paradójicamente, del tejo se obtienen también sustancias como los taxanos, que han sido utilizadas en el tratamiento de varios tipos de cáncer como el de mama, ovario, pulmón, cabeza y cuello, entre otros.

El mencionado antagonismo de los canales de sodio es similar a los antiarrítmicos de clase I, provocando un aumento del intervalo QT y ensanchamiento del complejo QRS. Con respecto al antagonismo de los canales de calcio, es similar al de los de clase IV, afectando a la fase 2 del potencial de acción y dando lugar a un aumento del intervalo PR y bloqueo auriculoventricular².

Entre las antiguas poblaciones del norte de España estuvo muy extendido el suicidio con veneno de tejo. En la actualidad es muy rara la intoxicación por ingesta de partes del tejo, pudiendo resultar de extrema gravedad o fatal en caso de producirse³.

Descripción del caso

Se presenta el caso de una paciente que ingiere un preparado de hoja triturada de tejo común en cantidad suficiente como para superar con creces la dosis letal.

Mujer de 32 años de edad, sin alergias registradas ni consumo de tóxicos conocidos. Presenta antecedentes psiquiátricos de esquizofrenia paranoide y dos intentos previos de suicidio.

Es trasladada al Servicio de Urgencias dos horas y media después de la ingesta de un preparado de hojas triturada de tejo común, presentando dolor abdominal difuso, vértigo y náuseas. Durante el traslado en ambulancia de su domicilio al hospital recibe lavado gástrico prolongado con salida abundante de restos de planta, 50 g de carbón activo por sonda nasogástrica, sueroterapia, tres bolos de lidocaína de 50 mg y tratamiento cardioeléctrico.

Una vez en el Servicio de Urgencias presenta una presión arterial de 70/40 mmHg, pulso de 55 lpm, y puntuación de Glasgow de 3/15 y pupilas midriáticas y reactivas. Se realiza electrocardiograma, presentando QRS ensanchado, alternando con rachas de taquicardia ventricular (TV), bigeminismo y trigeminismo. En la analítica de urgencia destaca una acido-

sis metabólica no compensada (pH 7,27, bicarbonato 17,5 mmol/l, pCO₂ 37,4 mmHg, lactato 2,16 mmol/l).

Se traslada a la unidad de cuidados intensivos (UCI), donde se le administra 120 mEq de bicarbonato sódico en dos dosis y una dosis de 300 mg de amiodarona en perfusión intermitente. Se le administra también adrenalina en perfusión, aunque se le retira a las pocas horas debido a su buena evolución y su buen estado hemodinámico. La paciente reconoce ideación suicida. Es dada de alta con seguimiento psiquiátrico tras 6 días de estancia hospitalaria.

Discusión

Los primeros síntomas tras la intoxicación con tejo suelen aparecer en la primera hora postingesta y destacan, por un lado, los síntomas neurológicos, como son mareo, debilidad muscular, astenia y vértigo y, por otro, los gastrointestinales, como son diarrea, dolor abdominal difuso y náuseas-vómitos. Durante la evolución de la intoxicación puede aparecer midriasis, taquicardia, hipersalivación, confusión, letargia y convulsiones, pudiendo acabar en coma⁴. Las alteraciones en el electrocardiograma suelen aparecer a las 3 horas postingesta y, si la evolución es favorable, se normalizan en 24 horas⁵. En intoxicaciones graves aparecen manifestaciones neurológicas y cardiovasculares, con hipotensión severa y parada cardiaca en diástole.

Varias sociedades científicas como son la American Association of Poison Centers (AAPC) y la European Association of Poisons Centers and Clinical Toxicologists (EAPCCT) no recomiendan como norma general el uso sistemático de lavado gástrico⁶ en caso de intoxicación ni el empleo sistemático de carbón activo tras una hora postingestión⁷. Sin embargo, debido a la gravedad de la paciente, unido a que existe evidencia sobre el enteltecimiento del vaciado gástrico en los casos de ingestión de hojas de tejo, se podría justificar ambas medidas terapéuticas en este caso.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
 Articles published in this journal are licensed with a
 Creative Commons Attribution 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
 La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
 ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Es recomendable el uso de lidocaína (o fenitoína), que disminuye la excitabilidad ventricular y no empeora la conducción auriculoventricular⁸. También se puede recurrir a la amiodarona².

En resumen, aunque la intoxicación por tejo es infrecuente en nuestro ámbito, puede resultar letal. El tratamiento con carbón activo y la realización de lavado gástrico, aunque no está recomendado de forma general

en las intoxicaciones tras 1 hora postingesta, podría haber contribuido a la rápida y buena evolución en este caso concreto.

Conflictos de interes

No existen conflictos de intereses.



Bibliografía

1. Wilson CR, Sauer JM, Hooser SB. Taxines a review of the mechanism and toxicity of yew (*Taxus* spp) alkaloids. *Toxicol.* 2001;39:175-85.
2. Pierog J, Kane B, Kane K, Donovan JW. Management of isolated yew berry toxicity with sodium bicarbonate: A case report in treatment efficacy. *J Med Toxicol.* 2009;5:84-9.
3. Martin-Caravati E, McGuigan MA, McGregor-White I, Dawson AH, Seifert SA, Schonwald S, *et al.* Introduction to Plants. En: Dart RC, editor. *Medical Toxicology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 1667.
4. Valis M, Koci J, Tucek D, Lutonsky T, Kopova J, Barton P, *et al.* Common yew intoxication: A case report. *J Med Case Rep.* 2014;8:4.
5. Jones R, Jones J, Causer J, Ewins D, Goenka N, Joseph F. Yew tree poisoning: A near-fatal lesson from history. *Clin Med.* 2011;11:173-5.
6. Vale JA, Kulig K. Position paper: Gastric lavage. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42:933-43.
7. Chyka PA, Seger D, Krenzelok EP, Vale JA. Position paper: Single-dose activated charcoal. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *Clin Toxicol (Phila).* 2005;43:61-87.
8. Tekol Y, Gögüsten B. Comparative determination of the cardio selectivity of taxine and verapamil in the isolated aorta, atrium and jejunum preparations of rabbits. *Arzneimittelforschung.* 1999;49:673-8.

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

- Candela Fajardo A, Urbieto Sanz E, Gallego Muñoz C.
- Dalbavancina en el tratamiento de la infección de piel y tejidos blandos.
- Farm Hosp. 2017;41(5):642-643.



CASO CLÍNICO

Dalbavancina en el tratamiento de la infección de piel y tejidos blandos

Dalbavancin in the treatment of skin and soft tissues infection

Ana Candela Fajardo, Elena Urbieto Sanz, Cristóbal Gallego Muñoz

Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia. España.

Autor para correspondencia

Correo electrónico:
 anacfcrevi@hotmail.com
 (Ana Candela Fajardo)

Recibido el 29 de marzo de 2017;
 aceptado el 28 de junio de 2017.

DOI: 10.7399/fh.10800

Introducción

La dalbavancina es un antibiótico bactericida del grupo de los lipopéptidos. Su espectro de acción incluye bacterias grampositivas sensibles. La dalbavancina actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular al unirse al extremo D-alanil-D-alanina del péptidoglicano, impidiendo el enlace cruzado entre disacáridos y produciendo, por tanto, la muerte celular. Está indicada para las infecciones bacterianas de piel y tejidos blandos¹.

Debido a las características farmacocinéticas y, principalmente, a la prolongada semivida de eliminación (372 horas), la posología aprobada en ficha técnica es de 1.500 mg intravenosos en dosis única, o bien 1.000 mg seguidos de 500 mg una semana después^{1,2,3}. Hay que señalar que, en ensayos de fase I, se han probado dosis acumuladas de hasta 4.500 mg durante 8 semanas⁴.

La eficacia de la dalbavancina se evaluó en dos ensayos pivotaes demostrando la no inferioridad frente a vancomicina y linezolid. En cuanto a su espectro de acción es bactericida y similar al resto de glicopéptidos: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus milleri*, *Enterococcus* spp, *Clostridium* spp, *Peptostreptococcus* spp, *Actinomyces* spp, *Corynebacterium* spp, *Bacillus subtilis*^{2,3}.

En el caso de los efectos adversos comunicados, son leves (náuseas 5,5%, diarrea 4,4%, cefalea 4,7%, vómitos 2,8%), aunque pueden aparecer reacciones de clase (ototoxicidad cuyo riesgo se ve incrementado cuando se asocian con aminoglucósidos) o relacionadas con la perfusión (síndrome del hombre rojo)^{2,5}.

A continuación exponemos el caso clínico de una paciente que presentó infección de piel y tejidos blandos en la que se tuvo que suspender la vancomicina por una reacción relacionada con la perfusión y el linezolid

debido a alteraciones hematológicas. Se planteó la posibilidad de utilizar dalbavancina como alternativa por su buen espectro de actividad y de seguridad, así como por la ventaja que suponía la administración en una dosis semanal, que además de ser cómoda para la paciente reducía el riesgo de complicaciones asociadas a la terapia parenteral en múltiples dosis.

Descripción del caso

Mujer de 61 años sin alergias conocidas, con paraplejía dependiente para todas las actividades básicas de la vida diaria, que reingresó por fiebre debido a una fístula cutánea anal infectada, con extensión de partes blandas más osteomielitis. Además, la paciente tenía pendiente la intervención quirúrgica de la fístula.

Se inició tratamiento empírico con meropenem 1 g/8 horas + vancomicina 1 g/12 horas intravenoso. Tras 4 días de ingreso se obtuvo el resultado del cultivo de la úlcera, siendo positivo a *Enterococcus faecalis* sensible a ampicilina y ciprofloxacino, por lo que se cambiaron los antibióticos a ampicilina 2 g/6 h + ciprofloxacino 400 mg/8 h intravenoso. Tras 11 días de ingreso, se obtuvo un segundo cultivo del exudado de la herida, aislándose en esta ocasión *Enterococcus faecium* sensible a vancomicina y linezolid y resistente de alto nivel a gentamicina; se cambió el tratamiento antibiótico a vancomicina 1 g c/12 h intravenoso y se suspendió la ampicilina. A los 19 días de ingreso, la paciente presentó un rash haboroso quemante en antebrazo y mano, por lo que se suspendió el tratamiento con vancomicina. Dada la mejoría clínica de la paciente y la ausencia de fiebre, se pautó el tratamiento vía oral: ciprofloxacino 500 mg/12 h y linezolid 600 mg/12 h y se le dió el alta con seguimiento desde la Unidad de Enfermedades Infecciosas.



Tres semanas después del alta la paciente acudió a la consulta de enfermedades infecciosas. La analítica sanguínea mostraba alteraciones hematológicas (hemoglobina 9,8 g/dl, hematocrito 31%, plaquetas 85.000 u/l), a pesar de ello, se decidió continuar con el tratamiento. Tras 3 meses con los antibióticos y debido a que los efectos adversos hematológicos se mantuvieron (hemoglobina 8,3/dl, hematocrito 27%, plaquetas 144.000 u/l) y la paciente continuaba con la fístula, se suspendieron linezolid y ciprofloxacino. Se solicitó al servicio de farmacia iniciar tratamiento con dalbavancina 1.000 mg + 500 mg semanales. La paciente recibió un total de 14 dosis semanales; este tratamiento favoreció una mejoría clínica y una recuperación a nivel analítico (hemoglobina 11,1g/dl, hematocrito 34%, plaquetas 254.000 u/l), con lo que la paciente pudo ser intervenida quirúrgicamente de la fístula anal inflamatoria.

Discusión

Las infecciones de piel y tejidos blandos tienen elevada prevalencia, en torno al 10% de las admisiones hospitalarias en Estados Unidos y Reino Unido fueron por infecciones de piel y tejidos blandos, y el 44,6% producidas por *Staphylococcus aureus* (1998-2004)⁶. Destacar que la prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM) en Europa estaba entre 10,2 y 22,8% y en Estados Unidos según la zona hasta el 50% (2010-2011)⁶; España registró un 23,4% (2013)⁵. Estas infecciones necesitan de una actuación multidisciplinaria que incluye tratamiento antibiótico, cirugía o medidas de soporte en los casos más graves. El tratamiento empírico con antibióticos es muy variable y aunque no existe un consenso generalizado, está reconocido utilizar betalactámicos cuando no haya cepas de SARM implicadas⁶. En el caso de la guía de consenso de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, se recomienda utilizar empíricamente vancomicina, linezolid o daptomicina en las infecciones purulentas o no de infecciones graves de piel y tejidos blandos⁵. En España, las guías de tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos recomiendan utilizar

betalactámicos en el tratamiento empírico e incluyen a linezolid y glicopéptidos cuando hay riesgo de colonización por SARM⁷.

Teniendo en cuenta el contexto actual, con la aparición de cepas resistentes o con sensibilidad disminuida, se necesitan nuevos antibióticos frente a gram positivos, es el caso de dalbavancina, con eficacia similar a los otros glicopéptidos o fármacos aprobados con la misma indicación.

La ventaja que muestra dalbavancina es su larga vida media, lo que permite un tratamiento intravenoso de dos dosis únicas espaciadas 7 días. Además tiene un perfil de seguridad bueno y similar al de los comparadores.

Los estudios pivotaes se han realizado con dosis únicas de hasta 1.500 mg^{2,3}; y hay estudios fase I con sujetos sanos que compararon diferentes pautas, con una dosis inicial de 1.000 mg seguida de 500 mg semanales, durante 4, 6, u 8 semanas⁴. Todos estos estudios mostraron que el fármaco era seguro, que no se acumulaba y que llegaba en cantidad suficiente al hueso y tejido articular.

En esta paciente se produjeron reacciones adversas a vancomicina y linezolid, por lo que se recurrió a la utilización de dalbavancina. Se utilizó una pauta posológica superior a las 8 dosis semanales probadas en los ensayos de búsqueda de dosis; sin embargo, el tratamiento mejoró la evolución de la fístula, acortando el tiempo hasta la cirugía y presentando mejor tolerancia que las alternativas de primera línea.

En conclusión, dalbavancina se puede considerar un antibiótico no inferior a vancomicina y linezolid, ha mostrado un buen perfil de seguridad, se puede utilizar como alternativa a otros antibióticos comercializados para la infección de piel y tejidos blandos (daptomicina, tigeciclina, linezolid) cuando haya elevada prevalencia de SARM. Además, se puede utilizar en tratamientos intravenosos de larga duración para evitar las complicaciones asociadas a la administración parenteral en dosis múltiples; e incluso, puede mejorar el manejo de la infección a nivel extrahospitalario. Por ello, consideramos que el caso clínico descrito ejemplifica el lugar que este antibiótico de reciente aparición puede/debe ocupar en la terapéutica.

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA (centro de información de medicamentos). Ficha técnica de Xydalba® 500mg (dalbavancina) [Base de datos en Internet]. España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [consultado el 17/02/2017] Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002840/WC500183869.pdf
2. Scott IJ. Dalbavancin: A Review in Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. *Drugs*. 2015;75:1281-91
3. Juul JJ, Mullins CF, Peppard WJ, Huang AM. New developments in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: considerations for the effective use of dalbavancina. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:225-32.
4. Dunne MW, Puttagunta S, Sprenger CR, Rubino C, Van Wart S, Baldassarre J. Extended-Duration Dosing and Distribution of Dalbavancin into Bone and Articular Tissue. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(4):1849-55.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico pt-dalbavancina/v1/21012016. [Internet]. España: Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios [consultado 15/02/2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/InformesPublicos/docs/IPT-dalbavancina-Xydalba.pdf>
6. Garau J, Ostermann H, Medina J, Avila M, McBride K, Blasi F. Current management of patients hospitalized with complicated skin and soft tissue infections across Europe (2010-2011): assessment of clinical practice patterns and real-life effectiveness of antibiotics from the REACH study. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:E377-85.
7. García Rodríguez JA, Pueyo JM, de la Garza JJP. Guía de tratamiento de las infecciones de piel y tejidos blandos. *Rev Esp Quimioterap*. 2006;19(4):378-94.

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

- Herráez-Albendea MM, Arteta-Jiménez M. Trombopenia severa
- inducida por imipenem: una asociación poco frecuente.
- Farm Hosp. 2017;41(5):644-645.



CASO CLÍNICO

Trombopenia severa inducida por imipenem: una asociación poco frecuente

Severe thrombopenia induced by imipenem: a low frequent association

María del Mar Herráez-Albendea¹, Marta Arteta-Jiménez²

¹Servicio Hematología, Hospital de Santa Bárbara, Puertollano, Ciudad Real. ²Servicio Farmacia, Hospital de Santa Bárbara, Puertollano, Ciudad Real. España.

Autor para correspondencia

Correo electrónico:
 marherraез@gmail.com
 (María del Mar Herráez-Albendea)

Recibido el 12 de abril de 2017;
 aceptado el 22 de junio de 2017.
 DOI: 10.7399/fh.10806

Introducción

Imipenem/Cilastatina es un fármaco antimicrobiano betalactámico de amplio espectro, bien tolerado, con una excelente actividad frente a aerobios grampositivos, negativos y anaerobios. Los efectos secundarios observados afectan principalmente al sistema gastrointestinal, siendo otros erupción cutánea, fiebre, hipotensión, mareos, prurito, urticaria, convulsiones y somnolencia. Aunque entre las alteraciones hematológicas frecuentes destaca el desarrollo de eosinofilia, hemos de conocer otras poco frecuentes, como pancitopenia, neutropenia y trombopenia¹.

Descripción del caso

Varón de 79 años, fumador de 20 paquetes/año hasta hace 3 años; con antecedentes de neoplasia vesical no músculo invasivo, sometido a resección transuretral en remisión completa desde hace más de 10 años. En tratamiento con: Adiro® (100 mg/24 h), Tamsulosina (0,4 mg/24 h) y Pantoprazol (40 mg/24 h). Acudió al servicio de urgencias por fiebre de 39 °C y dolor en fosa renal derecha. Los estudios de laboratorio mostraron leucocitos 16.600/mm³ (neutrófilos 80%), PCR 11,24 mg/dl; el resto, incluyendo hemoglobina, plaquetas, coagulación, ionograma, función hepática y función renal, fueron normales. Se realizó una tomografía computarizada cervico-toraco-abdominal, presentando un quiste en polo inferior derecho de 4x4x5,5 cm y paredes engrosadas.

El paciente fue ingresado por un quiste renal derecho infectado con cambios inflamatorios reactivos del riñón ipsilateral, y se le comenzó tratamiento empírico con imipenem/cilastatina (500 mg/8 h) intravenoso. Transcurridos dos días, se constató disminución progresiva del recuento plaquetario, alcanzando en el noveno día cifras de 10.000/μL, descartando causas de trombopenia no farmacológica, y agregados plaquetarios (recuento plaquetario al ingreso 195.000/μL). Los hemocultivos fueron negativos; sin embargo, 48 horas después se aisló en el urocultivo *E.coli* pansensible. Ante la sospecha de trombopenia inducida por imipenem/cilastatina se suspendió el fármaco instaurando tratamiento con ceftriaxona

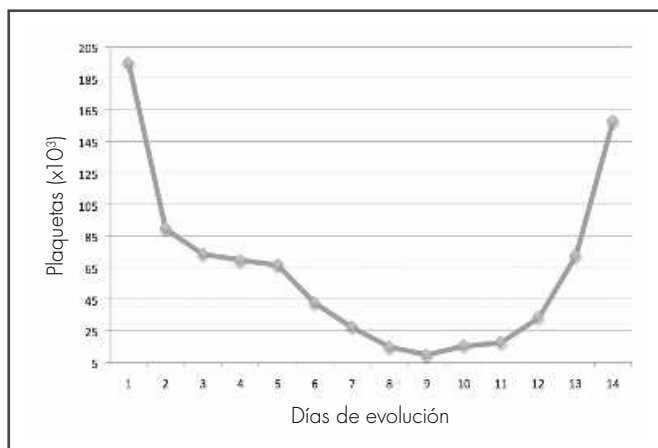


Figura 1. Evolución de la cifra de plaquetas desde el inicio del tratamiento con imipenem/cilastatina hasta la suspensión del mismo y posterior introducción de ceftriaxona.

(2 g/24 horas); 48 horas después, la cifra de plaquetas aumentó progresivamente, desarrollando mejoría clínico-analítica y alcanzando una cifra de plaquetas normal.

Discusión

La trombopenia inducida por imipenem es un efecto adverso descrito en la ficha técnica² y clasificado como poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$), aunque probablemente se infranotifique siendo las citopenias inusuales³, pudiendo confundirse con progresión de una enfermedad neoplásica, incluso con el empeoramiento de una infección previa.



La trombocitopenia puede producirse por mecanismos como toxicidad directa causando una supresión de la médula ósea. Este tipo de reacción se asocia a los agentes quimioterápicos o a mecanismos mediados por el sistema inmunitario, como es el caso de penicilinas y cefalosporinas⁴. Existe un escaso número de casos descritos en la literatura de pacientes con trombopenia inducida por imipenem. En nuestro paciente, la evolución fue favorable con resolución del cuadro. Aportamos imputabilidad a imipenem⁵

Bibliografía

1. Reese JA, Li X, Hauben M, Aster RH, Bougie DW, Curtis BR et al. Identifying drugs that cause acute thrombocytopenia: an analysis using 3 distinct methods. *Blood*. 2010;116:2002-3.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA (Centro de Información de Medicamentos) Ficha técnica Imipenem/Cilastatina Kabi 500 mg/500mg polvo. [Base de datos en Internet]. España: Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios [consultado julio 2017] Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/71285/FichaTecnica_71285.html
3. Alegre Herrera S., Quirós Valera M, Rodríguez Fernández A. Imipenem/cilastatin-induced acute thrombocytopenia. *Med Clin*. 2001;117:197-8
4. Van den Bemt PM, Meyboom RH, Egberts Ac. Drug-induced immune thrombocytopenia. *Drug Saf*. 2004;27:1243-52.
5. Andres E, Dali-Youcef N, Serraj K, Zimmer J. Recognition and management of drug-induced cytopenias: the example of idiosyncratic drug-induced thrombocytopenia. *Expert Opin Drug Saf*. 2009;8:183-90.

como causa de la sintomatología, estableciendo una relación temporal de la misma. El caso y la revisión de la bibliografía indican que aunque los efectos secundarios de imipenem/cilastatina son poco frecuentes, pueden ser graves, por lo que hemos de estar atentos a esta complicación y cuando se presenten interrumpir la medicación.

Este caso se ha notificado al Centro de Farmacovigilancia de Castilla-La Mancha.

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

- López-Santamaría Donoso J, Viguera Guerra I. Nueva formulación de neomicina y estreptomycin para la descontaminación digestiva de *klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas.
- Farm Hosp. 2017;41(5):646.



CARTAS AL DIRECTOR

Nueva formulación de neomicina y estreptomycin para la descontaminación digestiva de *klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas

Formulation of neomycin and streptomycin for the digestive decontamination of carbapenemases producing *klebsiella pneumoniae*

Julia López-Santamaría Donoso, Isabel Viguera Guerra

Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. España.

Autor para correspondencia

Correo electrónico:
 julia_lopez_2@hotmail.com
 (Julia López-Santamaría Donoso)

Recibido el 10 de enero de 2017;
 aceptado el 16 de abril de 2017.

DOI: 10.7399/fh.10749

Sra. Directora:

La descontaminación intestinal de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas (KPC) es una estrategia para reducir la probabilidad de adquirir una infección en determinados grupos de pacientes¹. Ha demostrado su eficacia con dos fórmulas magistrales utilizadas conjuntamente², una suspensión oral de gentamicina 2 g/250 ml en carboximetilcelulosa al 1% y una pasta oral de gentamicina 1,6% en Orabase[®]. Sin embargo, la aparición de cepas resistentes a gentamicina obligó a desarrollar una nueva fórmula con antibióticos sensibles a estas cepas.

Los aminoglucósidos son los antibióticos de elección en este tipo de formulación por su efectividad sobre KPC y su acción local en el intestino (< 1% de absorción). Se tomó como referencia el medicamento Sulfintestin Neomicina[®], comprimidos de administración oral, que combina una sulfamida (formilsulfatiazol 400 mg), y dos aminoglucósidos (neomicina sulfato 21 mg y dihidroestreptomycin sulfato 39 mg)³. La sulfamida se descartó, al no ser activa frente a KPC. Los dos antibióticos restantes se incluyeron en la formulación. Al no estar comercializada la dihidroestreptomycin como producto se sustituyó por estreptomycin (equivalencia 1:1). Basándonos en la pauta de administración de Sulfintestin Neomicina[®], dos comprimidos cada 8 horas durante 14 días, se ajustó la dosis a 40 mg de neomicina

y 80 mg de estreptomycin, siendo la nueva pauta una cápsula cada 8 horas durante 14 días.

Para la elaboración de 100 cápsulas se pesaron 4 g de neomicina sulfato (Fagron Ibérica) y 8 g de estreptomycin sulfato (Fagron Ibérica), completándose el volumen hasta 37 ml con maltodextrina (Fagron Ibérica). Se emplearon cápsulas de gelatina dura del número 2, asignándole a la fórmula una caducidad de 6 meses a temperatura ambiente y protegidas de la luz. El control de calidad consistió en la verificación de la uniformidad de peso y aspecto externo. El peso ideal (PI) de la cápsula fue 281 mg. Por ser el PI < 300 mg, se debían cumplir dos condiciones: máximo dos cápsulas podían exceder del + /-10% del PI, y que ninguna excediese del + /-20% del PI. La conservación, caducidad y control de calidad se establecieron de acuerdo a la Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria⁴.

La efectividad se evaluó en los pacientes tratados con la fórmula desde junio de 2014 hasta febrero de 2015⁵. De los 11 pacientes que completaron el tratamiento, 5 negativizaron KPC en el cultivo rectal. En base a estos resultados las cápsulas de neomicina y estreptomycin se utilizan en nuestro hospital como una nueva alternativa terapéutica a la descontaminación selectiva con pasta y suspensión oral de gentamicina.

Bibliografía

1. Septimus E], Schweizer ML. Decolonization in prevention of health care-associated infections. Clin Microbiol Rev. 2016;29:201-22.
2. Saidel-Odes I, Polachek H, Peled N, Riesenberger K, Schlaeffer F, Trabelsi Y et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination using oral gentamicin and oral polymyxin E for eradication of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* carriage. Infect Control Hosp Epidemiol. 2012;33:14-9.
3. Sulfintestin neomicina comprimidos. Normon. [Citado 15/5/2014]. Disponible en: http://www.normon.es/media/docs/sulfintestin_neomicina.pdf
4. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. [Monografía en internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Junio 2014 [Citado 16/3/2017]. Disponible en: <http://www.mssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf>
5. López-Santamaría Donoso J, Albornoz López R, Viguera Guerra I. Nueva formulación de neomicina y estreptomycin para la descontaminación digestiva de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas. En: 60 Congreso Nacional de la SEFH; 10-13 noviembre 2015; Valencia. [Citado 16/3/2017]. Disponible en: <http://60congreso.sefh.es/libro-comunicaciones/60-congreso-libro-comunicaciones-SEFH-2015.pdf>



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
 Articles published in this journal are licensed with a
 Creative Commons Attribution 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
 La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
 ni tampoco por la publicación de sus artículos.

How to cite this article:/Cómo citar este artículo

- Villalba-Moreno A, Alfaro-Lara ER, Sánchez-Fidalgo S, Nieto-Martín MD,
- Santos-Ramos B. Development of the Anticholinergic Burden Calculator
- Web Tool. Farm Hosp. 2017;41(5):647-648.



CARTAS AL DIRECTOR

Development of the Anticholinergic Burden Calculator Web Tool**Desarrollo de la herramienta web *Anticholinergic Burden Calculator***

Ángela Villalba-Moreno¹, Eva Rocío Alfaro-Lara², Susana Sánchez-Fidalgo^{3*}, María Dolores Nieto-Martín⁴, Bernardo Santos-Ramos¹

¹Pharmacy Service, University Hospital Virgen del Rocío, Seville. ²Andalusian Agency for Health Technology Assessment, Seville. ³Pharmacy Service, University Hospital Valme, Seville. ⁴Internal Medicine Service. University Hospital Virgen del Rocío, Seville. Spain.

Autor para correspondencia

Correo electrónico:
susana.sanchez.exts@juntadeandalucia.es
(Susana Sánchez-Fidalgo)

· Recibido el 24 de marzo de 2017;
· aceptado el 28 de abril de 2017.
· DOI: 10.7399/fh.10799

Sra. Directora:

The anticholinergic burden is defined as the cumulative effect of concomitantly taking multiple drugs with anticholinergic properties. It estimates the risk of suffering anticholinergic adverse effects. Anticholinergic scales are lists that rank the anticholinergic potential of drugs into categories. A patient's burden may be calculated from the sum of the score of each drug included in the scale. This assessment provides clinicians the opportunity to reconsider the pharmacotherapy in order to optimize treatment¹.

Our research group has designed and developed a tool which calculates the anticholinergic burden based on 10 anticholinergic scales which have been firstly identified in a review² with the aim to be used in clinical setting. The tool was named *Anticholinergic Burden Calculator (ABC)*. It is a web portal software program (www.anticholinergicscales.es/). (An app for smart phones is now in progress).

Anticholinergic risk scores are defined into three groups, low, medium and high, according to risk categorization made by the authors of each scale. The user can view a report that contains three tables and one graphic that describe the results (Fig. 1). Drug Burden Index scale is separately described because it is the only one based on a simple mathematical formula that takes into account the prescribed dose and the minimum effective dose³.

The *Anticholinergic Burden Calculator (ABC)* has been validated for accuracy. Medication data including drug name and dose were collected from 35 patients with multimorbidity included in the IMPACTO project

involving a total of 310 drugs⁴. The anticholinergic burden was calculated twice, manually and with *Anticholinergic Burden Calculator (ABC)*. The results showed a 100% agreement.

The hand made anticholinergic burden calculation may be a tedious process. The tool facilitates the calculation of the total burden using 10 scales in a single step. Moreover, the professionals obtain very valuable information about treatment identifying which patients are at risk. On the other hand, they know drugs associated with increased risk and their contribution to the total load (the higher score, the greater risk). Thus, it facilitates decision-making on patient pharmacotherapy, reconsidering the treatment to reduce the load, for example, by deprescription, decreasing doses or substituting one drug for another without anticholinergic properties.

Our research group is currently working to improve the functionality of the web. Specific recommendations to help clinicians to make better decisions are in progress.

Funding

This study has been supported by grants from Consejería de Salud, Junta de Andalucía (PI-0195-2016).

Conflicts of interests

The authors concerned declare that they do not have any conflicts of interest.



Anticholinergic burden results

The results of anticholinergic risk (low / medium/ high) obtained with each scale are linked to the risk categorization made by the authors or developers of each one of them

Scale	Result	Risk
ACB	0	WITHOUT RISK
ARS	0	WITHOUT RISK
Chew	0	WITHOUT RISK
ADS	2	WITHOUT RISK
AAS	0	WITHOUT RISK
ALS	0	WITHOUT RISK
CrAS	0	WITHOUT RISK
Duran	0	WITHOUT RISK
ABC	0	WITHOUT RISK

Medication	Scales									
	ACB	ARS	Chew	ADS	AAS	ALS	CrAS	Duran	ABC	
ALFUZOSIN 10 mg	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
CORTISONE	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
LORAZEPAM 5 MG	0	0	0	1	0	0	0	0	0	

DBI Results (Note: This scale, unlike the above, considers drug dose prescribed in the calculation)

Medication	DBI
ALFUZOSIN 10 mg	0.80
CORTISONE	0.00
LORAZEPAM 5 mg	0.83
Result	HIGH RISK 1.63

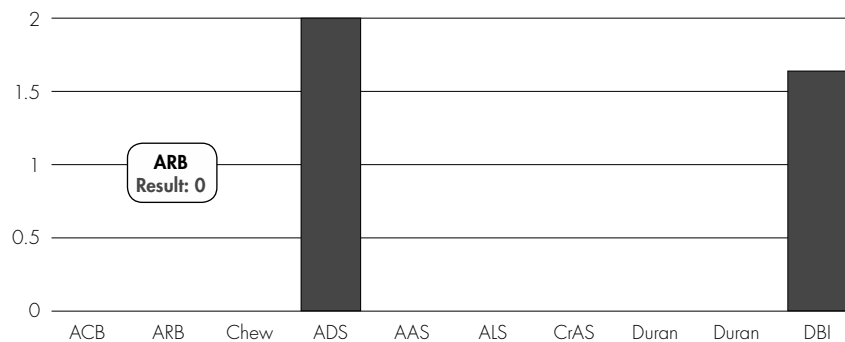


Figure 1. Tables and graphic according to risk score.

References

- Durán CE, Azermi M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharm.* 2013;69:1485-96.
- Villalba-Moreno AM, Alfaro-Lara ER, Pérez-Guerrero C, Nieto-Martín MD, Santos-Ramos B. Systematic review on the use of anticholinergic scales in poly pathological patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2016;62:1-8.
- Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Cao Y, Ling SM, Windham BG. A Drug Burden Index to define the functional burden older people. *Arch Intern Med.* 2007;167:781-7.
- Implantación del Plan de Asistencia Continuada a Pacientes Patológicos. Impacto sobre la Evolución Natural de la Enfermedad, el Deterioro Funcional y la Calidad de Vida Proyecto IMPACTO [Monografía en Internet]. [Consultado 20/03/2017]. Disponible en: <https://www.fesemi.org/grupos/edad-avanzada/proyectos/proyecto-impacto>

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

- Escudero-Vilaplana B, Manso-Manrique M, García-Sanz E,
- Sánchez-Guerrero A. Trazabilidad de medicamentos oncohematológicos a
- través de códigos de captura de datos. Farm Hosp. 2017;41(5):649-650.



CARTAS AL DIRECTOR

Trazabilidad de medicamentos oncohematológicos a través de códigos de captura de datos

Traceability of oncohematological drugs through data capture codes

Belén Escudero-Vilaplana, Marta Manso-Manrique, Elena García-Sanz, Amelia Sánchez-Guerrero

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda. España.

Autor para correspondencia

Correo electrónico:
belenmaria.escudero@salud.madrid.org
(Belén Escudero Vilaplana)

Recibido el 1 de junio de 2017;
aceptado el 13 de julio de 2017.

DOI: 10.7399/fh.10822

Sra. Directora:

En el artículo 32 sobre Garantías de autenticidad y trazabilidad del etiquetado, reflejado en el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, se establece que, "el embalaje exterior o en su defecto el acondicionamiento primario incorporará los elementos que permitan la autenticación del producto, así como la información necesaria para determinar la trazabilidad del medicamento desde su fabricación hasta su dispensación al ciudadano, incluyendo para ello la identificación que se establezca reglamentariamente". Actualmente, aunque los datos requeridos aparecen incorporados de acuerdo a la normativa, el formato de presentación de los mismos no se corresponde con las necesidades actuales.

Resulta cada vez más habitual la incorporación de nuevas tecnologías en el proceso de preparación de medicamentos en los Servicios de Farmacia Hospitalaria (SFH), que aseguren la calidad del preparado y la seguridad del paciente. Los lectores de códigos permiten identificar y registrar el producto, su lote y caducidad, garantizando así la trazabilidad del preparado de forma informatizada. Sin embargo, nos encontramos con que no es actualmente obligatorio para la industria farmacéutica la incorporación de estos códigos de datos en los envases de acondicionamiento. Los SFH nos vemos obligados, por tanto, a apostar de forma individual e independiente por la implantación de diferentes sistemas de trazabilidad que aporten mayor calidad a nuestras preparaciones².

A raíz del alarmante incremento de medicamentos falsificados detectados en la Unión Europea surge la Directiva 2011/62/UE³, en la que se establece que deben armonizarse los dispositivos de seguridad en el embalaje exterior de los fármacos para permitir que se verifique la autenticidad y la identificación de los envases. En esta línea, se ha publicado también el Reglamento Delegado (UE) 2016/161 de la Comisión, de 2 de octubre de 2015, en el que se detalla que los fabricantes deberán codificar el identificador de seguridad en un código de barras bidimensional, legible por tecnología óptica, y que permitirá identificar el nombre, número de lote y fecha de caducidad del mismo, entre otros elementos. La entrada en vigor de este nuevo reglamento será a partir del 9 de febrero de 2019⁴. Aunque con esta nueva normativa parece haber avances en el tema de la trazabilidad, la disposición solo se aplicará al envase exterior. Únicamente en los casos en los que no se disponga de él deberá aplicarse en el acondicionamiento primario del medicamento.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que muchas presentaciones de medicamentos no se encuentran listas para administrar y hay que recurrir a

su preparación posterior. En el caso de las preparaciones estériles, se debe evitar la presencia de materiales que desprendan partículas dentro de las salas blancas, por lo que los medicamentos deberán entrar desprovistos del acondicionamiento secundario⁵. Es por ello que sería necesario que estos códigos apareciesen también en el acondicionamiento primario, y así se facilitaría la trazabilidad en el momento inmediato de la preparación de los medicamentos. Ante esta premisa, debemos plantearnos qué necesidades y qué información contienen actualmente los embalajes (primarios o secundarios) de medicamentos.

Con idea de valorar e implementar nuevos sistemas de soporte tecnológico en nuestro SFH que aporten mayor calidad y seguridad al proceso de preparación, se analizaron los envases de acondicionamiento de los fármacos oncohematológicos que requerían preparación en el mismo. El fin era identificar cuáles presentaban códigos bidimensionales Data Matrix que facilitasen la identificación y trazabilidad de los fármacos. De los 91 productos oncohematológicos analizados, pertenecientes a 33 laboratorios de comercialización diferentes, el 76,9% (70/91) eran medicamentos originales y el 23,1% (21/91) genéricos. Respecto al acondicionamiento primario, se identificó que el 37,4% (34/91) disponían de Data Matrix, mientras que solo el 29,7% (27/91) lo presentaban en el secundario. Por otro lado, se observó que los medicamentos genéricos presentaban mayor proporción de códigos Data Matrix que los originales, tanto en el envase primario, 52,4% (11/21) vs. 32,9% (23/70), como secundario, 47,6% (10/21) vs. 22,9% (16/70).

Por tanto, con las herramientas disponibles actualmente no es posible un registro electrónico de producto, lote y caducidad mediante lectores de códigos dentro de las salas blancas que nos garantice la trazabilidad de las preparaciones. Esto nos obliga a valorar otras opciones como el etiquetado de fármacos, los sistemas de reconocimiento de voz o la captura de imagen.



Consideramos importante que se regule la obligatoriedad de presentar un código de captura de datos en los envases de acondicionamiento primario de los medicamentos que identifique el fármaco e informe sobre el

número del lote, la fecha de caducidad y otro tipo de información acerca del producto. Esto nos llevaría a una mejora en la trazabilidad de los fármacos y la seguridad de los pacientes, así como a una mejor gestión de los recursos.

Bibliografía

1. Anexo III del RD 1345/2007, de 11 de Octubre de 2007, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. Boletín Oficial del Estado, nº 267, (7 de Noviembre de 2007).
2. Cañamares-Orbis I, Cortijo-Cascajares S, García-Muñoz C, Goyache-Goñi MP, Ferrari-Piquero JM. Implantación de un sistema de trazabilidad en el área de farmacia oncológica en un hospital de tercer nivel. *Rev Calid Asist.* 2014;29(1):58-61. DOI: 10.1016/j.cali.2013.04.005
3. Directiva 2011/62/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 8 de junio de 2011, que modifica la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano, en lo relativo a la prevención de la entrada de medicamentos falsificados en la cadena de suministro legal. *Diario Oficial de la Unión Europea*, L 174/74, (1 de julio de 2011).
4. Reglamento Delegado (UE) 2016/161 de la Comisión, de 2 de Octubre de 2015, que completa la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo estableciendo disposiciones detalladas relativas a los dispositivos de seguridad que figuran en el envase de los medicamentos de uso humano. *Diario Oficial de la Unión Europea*, L 32/1, (9 de febrero de 2016).
5. Casaus Lara ME, Tarno Fernández ML, Martín de Rosales Cabrera AM, García Salom P. *Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria.* [Monografía en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Junio 2014.[citado 17/5/2017] Disponible en: <http://www.mssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf>



OTROS

61.º Congreso de la SEFH; los mejores Casos Clínicos (segunda parte)

61 SEFH Congress; Outstanding Clinical Cases (second part)

DOI: 10.7399/fh.10867

Uso de bevacizumab para el tratamiento de la epistaxis en telangiectasia hemorrágica hereditaria: a propósito de un caso

Virginia Merino Martín, Alejandro Bernalte Sesé, Javier Milara Payá

Servicio de Farmacia, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. España.

Introducción

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT) o también conocida como síndrome Rendu-Osler-Weber, es una displasia vascular de carácter autosómico dominante que se caracteriza por presentar una serie de malformaciones arteriovenosas (AMVs) y telangiectasias mucocutáneas.

Los pacientes con HHT suelen presentar un alto grado de epistaxis y sangrado gastrointestinal, dando lugar a la aparición de anemia y en la mayoría de los casos, el requerimiento de tratamiento con hierro y transfusiones sanguíneas.

El mecanismo por el que se produce este desarrollo anormal de las paredes de los vasos sanguíneos no está totalmente definido, se cree que probablemente se deba a una incorrecta señalización en la cascada del factor transformante de crecimiento beta (TGF- β) durante el desarrollo vascular¹.

Muchos genes se han asociado con la aparición de HHT incluyendo Endoglin (ENG) y el gen del receptor de activina tipo kinasa 1 (ALK1)². La importancia reside en que la mayoría de estos genes forman parte de la cascada de TGF- β y VEGF, jugando un papel fundamental en la regulación de la proliferación celular y la angiogénesis.

De hecho, numerosos estudios muestran que las concentraciones de TGF- β y del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) están significativamente aumentados en estos pacientes.

El TGF- β estimula la producción de VEGF, cuya implicación es clave en el proceso de desarrollo de la angiogénesis.

Por este motivo, se introduce el uso de bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 cuyo mecanismo de acción es el bloqueo de los niveles circulantes de VEGF, como terapia en la epistaxis asociada a HHT.

Nuestro objetivo es describir un caso de una paciente con epistaxis asociada a HHT en el cual el uso de bevacizumab permite reducir la aparición éstas, además de disminuir las telangiectasias y la necesidad de transfusiones sanguíneas con una adecuada tolerancia al tratamiento.

Descripción del caso clínico

Se trata de una mujer de 79 años, con antecedentes personales de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica crónica, portadora de 4 stent coronarios, que además presenta una insuficiencia tricúspide ligera asociada a hipertensión pulmonar leve-moderada. Diagnosticada de asma bronquial y osteoartritis generalizada.

Es ingresada en mayo de 2012 en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por epistaxis recurrentes (Hb: 8.8 mg/dl), desde este servicio se realiza una interconsulta al servicio de otorrinolaringología (ORL) al comprobar que el sangrado no cesaba. Tras realizar dicha consulta, el médico decide pautar lalumar® (solución isotónica de agua de mar y sal sódica del ácido hialurónico), medumed spray y Mycostatin® (nistatina) y la cita en 2 meses para control.

Tras este tratamiento la paciente persiste con sangrado, acudiendo de manera continua al servicio de urgencias. Las analíticas realizadas en estas consultas evidencian los bajos niveles de hemoglobina, hematocrito y hemafíes de la paciente, requiriendo transfusiones sanguíneas (Fig. 1).

Tras varias consultas, el servicio de ORL decide realizar una embolización de la esfelopalatina derecha e izquierda; pero la paciente continúa con diversos sangrados asociados a episodios de hipotensión. En diferentes ocasiones se realizaron taponamiento con hemostáticos absorbibles de celulosa (Surgicel®) y de colágeno (lyostypt®) sin éxito en el control de la epistaxis a largo plazo.

Ante la imposibilidad de parar los sangrados y ante la amplia historia familiar de sangrado nasal, se remite a la paciente al servicio de neumología en base al juicio clínico de un posible Rendu-Osler atípico. Tras el estudio genético se confirma el diagnóstico.

Desde el servicio de ORL se sigue realizando taponamientos cada 2 meses, y se realizan cauterizaciones de las telangiectasias de la mucosa en el quirófano para evitar el empeoramiento del sangrado. Se remite a la paciente al servicio de hematología para un seguimiento de su hemograma y de la anemia severa que presenta (Fig. 2). Durante este tiempo la paciente presenta una necesidad de transfusiones cada 15 días y su estado físico y cansancio empeoran.



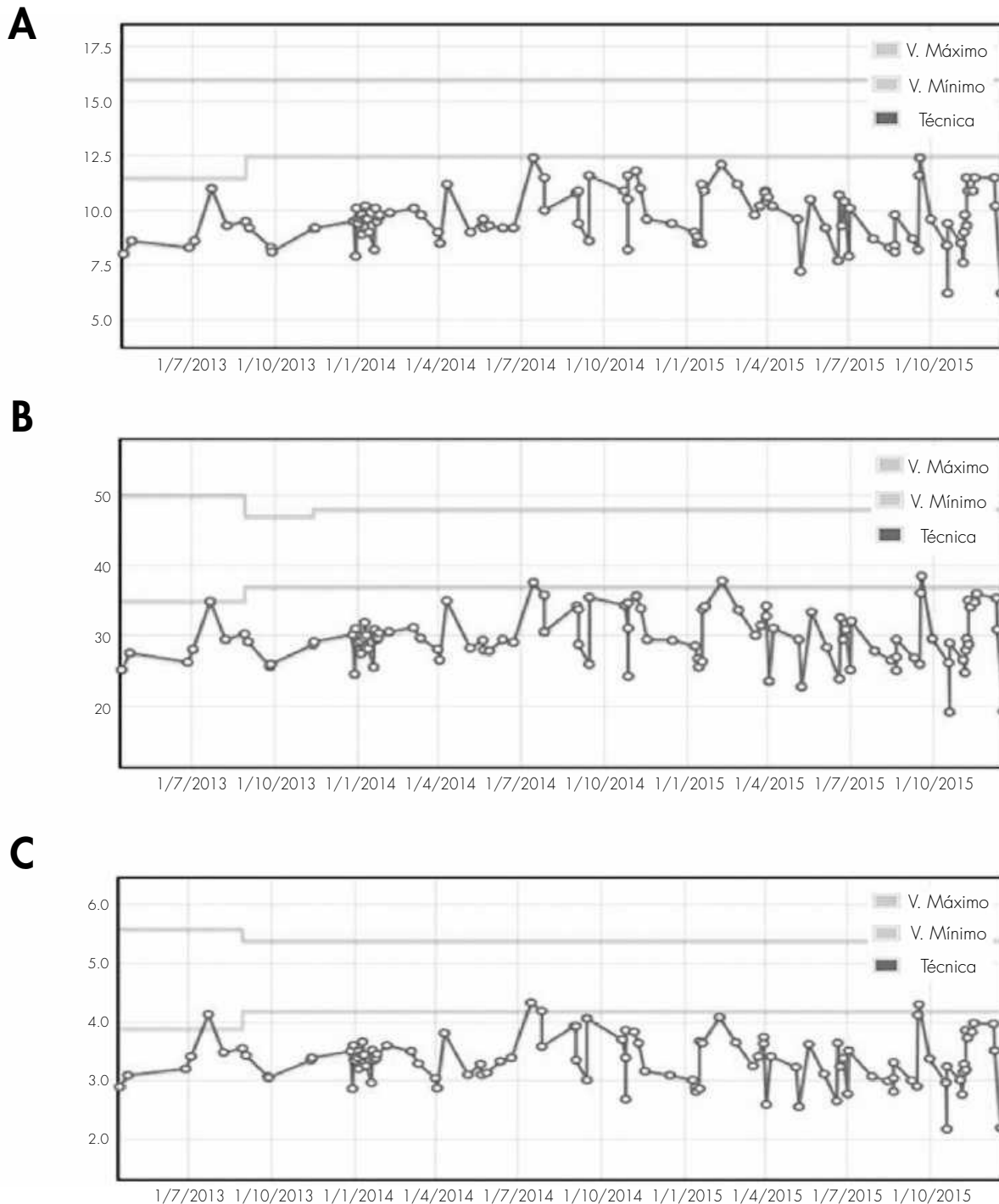


Figura 1. A) Niveles de hemoglobina de la paciente desde el año 2013 hasta 2015. B) Niveles de hematocrito de la paciente desde el año 2013 hasta 2015. C) Niveles de hematíes de la paciente desde 2013 hasta 2015.

El servicio de ORL plantea a la paciente la posibilidad de tratamiento con bevacizumab de forma sistémica, el cual es desestimado por la paciente por miedo a los posibles efectos adversos. Ante esto, deciden consultar con el servicio de farmacia la posibilidad de realizar el tratamiento por vía intranasal mediante de infiltración local o nebulizado con spray nasal.

Aportación farmacéutica

Desde el servicio de farmacia se estudia el caso, se revisa toda la bibliografía relacionada³⁻⁵ y se tramita la solicitud de tratamiento como un

uso off-label. Una vez obtenida la autorización de la dirección del hospital, se evalúa el procedimiento de elaboración, la estabilidad de las preparaciones y el material de acondicionamiento adecuado a la vía de administración elegida: jeringa precargada y aguja 27G con fiador para realizar las infiltraciones y para la nebulización se opta por acoplar el dispositivo MAD TM Nasal a la jeringa precargada de bevacizumab.

Finalmente se decide preparar las infiltraciones de bevacizumab con la misma concentración que el medicamento de partida Avastin® 25 mg/mL, La dosis total administrada de 100 mg, 50 mg por fosa nasal, a su vez repartidos en cuatro inyecciones submucosa de 12,5 mg (0,5 ml) corres-

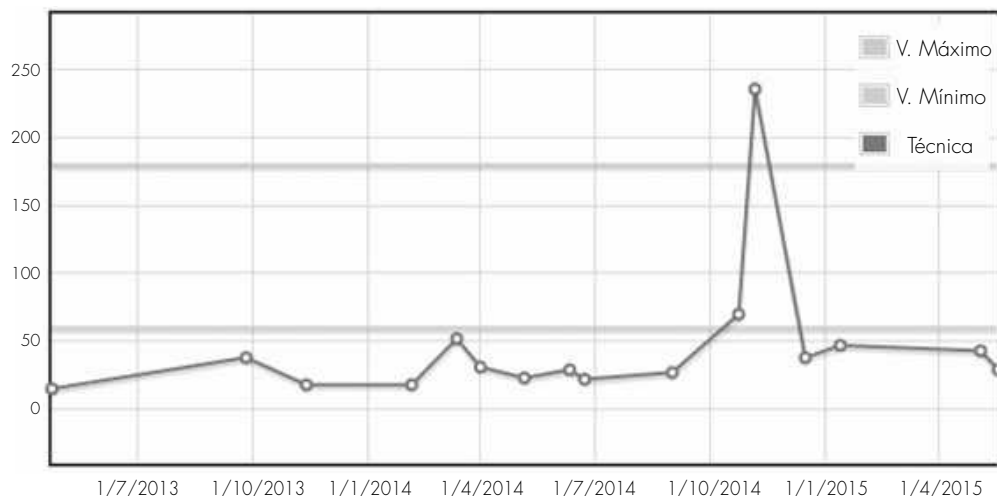


Figura 2. Niveles de hierro desde 2013 hasta actualmente, donde se demuestran los máximos al realizar las transfusiones.

pondientes a cada uno de los puntos de entrada de las arterias principales que irrigan las fosas nasales^{4,5}.

Se desaconsejó el uso de bevacizumab en forma de spray nasal para esta paciente debido a que presenta un alto grado de epistaxis, y por tanto el tiempo de contacto del fármaco con la mucosa sería demasiado corto para que pudiera ejercer el efecto deseado; sin embargo, si sería adecuado como tratamiento de mantenimiento post-inyección^{3,5}.

En las consultas sucesivas tras la infiltración, la paciente refiere haber cesado el sangrado durante los dos meses posteriores, mejorando su calidad de vida. Desde el servicio de ORL evidencian también una disminución en el tamaño de las telangiectasias en la mucosa nasal, concluyendo que si la paciente muestra nuevos sangrados se realizarán las infiltraciones de nuevo viendo el éxito del tratamiento.

Discusión

Aunque el mecanismo de esta patología no está totalmente definido, bevacizumab, un anticuerpo monoclonal inhibidor de VEGF, es el primer tratamiento cuya diana terapéutica está enfocada a la elevación de VEGF que presentan estos pacientes.

Los diferentes autores demuestran que el grado de epistaxis, medido gracias a la escala ESS (epistaxis severity score), la cual clasifica el grado

de sangrado de 0 (no enfermedad) a 10 (enfermedad severa) midiendo la frecuencia, duración, intensidad, necesidad de tratamiento, presencia de anemia y la necesidad de transfusiones sanguíneas disminuye en estos pacientes desde ESS > 7 a ESS < 4^{4,5}.

La práctica y la experiencia demuestra que los pacientes con ESS < 5 son candidatos al uso de bevacizumab en forma de spray nasal, ya que el sangrado es menor, aumentando el tiempo de contacto del fármaco con la cavidad nasal; pudiéndose repetir cada 2-3 meses. Sin embargo los pacientes con ESS > 5 no muestran beneficios usando esta técnica de administración, por lo que se aconseja el uso de bevacizumab en forma de inyecciones intranasales (dosis de 100 mg), como en nuestro caso. Si después de este tratamiento, el sangrado persiste, los pacientes pueden ser controlados usando el spray nasal. El tratamiento ideal para la mayoría de los autores sería empezar con las inyecciones intranasales y realizar el mantenimiento con dosis repetidas de spray nasal^{4,5}.

Teniendo en cuenta la mejoría del grado de epistaxis de nuestra paciente, se puede concluir que el uso de bevacizumab en forma de inyecciones intranasales podría ser considerada como una opción de tratamiento para aquellos pacientes con HHT que sufren episodios de epistaxis recurrentes que interfieren con su vida cotidiana, sin necesidad de someterse a un tratamiento intravenoso, pudiendo repetir las inyecciones si las epistaxis volvieran a aparecer.

Bibliografía

1. Abdalla SA, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: current views on genetics and mechanisms of disease. *Journal of medical genetics*. 2006;43(2):97-110.
2. Abdalla SA, Pece-Barbara N, Vera S, Tapia E, Paez E, Bernabeu C, et al. Analysis of ALK-1 and endoglin in newborns from families with hereditary hemorrhagic telangiectasia type 2. *Human molecular genetics*. 2000;9(8):1227-37.
3. Dupuis-Girod S, Ambrun A, Decullier E, Samson G, Roux A, Fargeton AE, et al. ELLIPSE Study: a Phase 1 study evaluating the tolerance of bevacizumab nasal spray in the treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *mAbs*. 2014;6(3):794-9.
4. Karnezis TT, Davidson TM. Efficacy of intranasal Bevacizumab (Avastin) treatment in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia-associated epistaxis. *The Laryngoscope*. 2011;121(3):636-8.
5. Karnezis TT, Davidson TM. Treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia with submucosal and topical bevacizumab therapy. *The Laryngoscope*. 2012;122(3):495-7.

Hemorragia profusa en paciente quirúrgica por posible interacción de escitalopram con té verde

Amaya Echeverría Gorriti, Marta Luri Fernández de Manzanos, Iratí Irigoyen Rodríguez, Ane Gutiérrez Lizarazu, Ana Ortega Eslava, Irene Aquerreta González

Servicio de Farmacia, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España.

Introducción

Escitalopram es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) ampliamente utilizado para trastornos depresivos, de ansiedad, an-

gustia y trastornos obsesivo-compulsivos¹, cuyo consumo ha aumentado notablemente en la última década (en España de 1,3 dosis diarias definidas por 1.000 habitantes y día en el año 2004 a 15,3 en 2013).

El tratamiento con escitalopram se ha asociado a reacciones adversas que incluyen cefalea, insomnio, artralgias o disminución del apetito¹. Aunque menos frecuentemente (1/1.000 a <1/100 pacientes), también se han notificado casos de hemorragias graves en pacientes quirúrgicos especialmente al combinar el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina con antiinflamatorios no esteroideos, aspirina, warfarina y otros anticoagulantes¹.

El empleo de productos de medicina alternativa por parte de los pacientes es creciente y en muchas ocasiones lo utilizan combinado con el

Tabla 1. Medicación habitual del paciente

Nombre comercial	Principio activo	Vía de administración	Pauta
Cipralax® 5 mg comprimidos recubiertos con película	Escitalopram oxalato	Oral	5 mg en desayuno
Emconcor cor® 2,5 mg comprimidos recubiertos con película	Bisoprolol	Oral	1,25 mg en desayuno y cena
Hibor® 3500UI antiXa/0,2 mL solución inyectable en jeringa precargada*	Bemiparina sódica	Subcutánea	1 inyectable por la noche
Simvastatina CINFA 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG	Simvastatina	Oral	20 mg en cena

Siglas: mg: miligramo; mL: mililitro; UI: unidades internacionales; EFG: especialidad farmacéutica genérica.

*Finalizado el tratamiento 48 horas antes de la cirugía de citorreducción.

tratamiento convencional. Por ejemplo, el uso de plantas medicinales ha aumentado, y una de las más consumidas es el té verde.

El té verde presenta efectos antioxidantes, motivo por el cual los pacientes oncológicos lo toman, pero también ha mostrado propiedades anticoagulantes² y protectoras frente a la arterioesclerosis³.

Presentamos el primer caso, que tengamos conocimiento, de hemorragia grave intra y postoperatoria descrita en una paciente con cáncer de ovario intervenida de histerectomía total en tratamiento concomitante con té verde y escitalopram.

Descripción del caso clínico

Mujer española, de 68 años de edad, 78 kg y 156 cm (IMC=32,1 kg/m²). Como antecedentes personales destacan: hipertensión arterial en tratamiento con bisoprolol 1,25 mg cada 12 h, hipercolesterolemia en tratamiento con simvastatina 20 mg al día, reflujo gastroesofágico sin tratamiento y síndrome ansioso en tratamiento con escitalopram 5 mg al día que la paciente refiere tomar desde hace varios años (Tabla 1). Además, la paciente es alérgica a sulfamidas y contraste yodado. Niega hábitos tóxicos.

En 2005 se le realizó una colpoplastia anterior por presentar prolapso genital, cirugía que cursó sin incidencias, siendo en aquel momento el tratamiento crónico carvedilol 12,5 mg diarios y alprazolam 0,5 mg en desayuno y cena. En abril de 2015 acudió a consulta en nuestro centro por molestias en la ingle de aproximadamente 2 meses de evolución, realizándose ecografía en la que se observó quiste ovárico. En mayo de 2015 fue sometida a anexeotomía bilateral por laparoscopia y resección de implante de ligamento redondo izquierdo, observándose anejos sospechosos de malignidad. En el informe anatómico-patológico se informó cistoadenocarcinoma seroso papilar de alto grado ovárico bilateral que metastatiza en peritoneo (pT2b, Nx). La cirugía transcurrió sin incidencias y sin necesidad de hemoderivados.

Desde entonces recibió bemiparina 3500 UI al día por vía subcutánea como profilaxis de enfermedad tromboembólica. Diez días después, ingresó nuevamente en nuestro centro para tratamiento quirúrgico de citorreducción habiendo recibido la última dosis de bemiparina dos días antes de este ingreso. El segundo día de ingreso se realizó citorreducción con histerectomía, linfadenectomía aorto-pélvica, resección de recto con anastomosis termino-terminal, resección de implantes sobre peritoneo de plica vesical, omentectomía, resección de implantes de meso de intestino y resección de mitad posterior de peritoneo subdiafragmático derecho. Durante la cirugía la paciente presentó importante sangrado, llegando a requerir 4 concentrados de hemáties y 1.200 mL de plasma fresco. Además presentó importante inestabilidad hemodinámica que precisó la administración de fenilefrina y expansores plasmáticos. Requirió, además, la administración de 1.000 mg de ácido tranexámico por vía intravenosa ese mismo día. Ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para vigilancia tras la cirugía llegando a necesitar cuatro concentrados de hemáties más y dos unidades de plaquetas en las primeras 24 horas postoperatorias.

En sus primeras 24 horas en la UCI se realizó la conciliación de la medicación mediante entrevista de la farmacéutica con la paciente, quien confirmó el tratamiento crónico citado. Al ser preguntada por la ingesta de medicina alternativa, añadió que tomaba una taza de té verde al día desde hacía varios años y que el tratamiento con escitalopram lo llevaba también desde hacía años. Negaba consumo de antiinflamatorios no esteroideos (incluido ácido acetil salicílico) en los últimos días. Se volvió a

revisar entonces la medicación de la paciente observándose, por un lado, que el sangrado podía ser debido a la toma de escitalopram y, por otro lado, que el té verde podía incrementar dicho riesgo.

El tratamiento con escitalopram fue suspendido desde el momento de la cirugía. Se mantuvo profilaxis anti-trombótica únicamente con medidas físicas (botas de compresión neumática) hasta que el quinto día de ingreso (cuarto post-cirugía), dada la mejoría analítica y ausencia de signos de sangrado activo, se decidió reiniciar el tratamiento con bemiparina vía subcutánea comenzando con dosis de 2.500 UI que se aumentó al día siguiente a 3.500 UI, dosis que se mantuvo durante el resto del ingreso.

Como profilaxis post-quirúrgica se administró por vía intravenosa amoxicilina con ácido clavulánico 1 g/200 mg cada 8 horas durante los tres días posteriores a la cirugía. Para el tratamiento del dolor la paciente recibió por vía intravenosa 1 gramo de paracetamol cada 8 horas y 2 gramos de metamizol cada 8 horas. Además se le administró 50 mg de ranitidina vía intravenosa cada 8 h como profilaxis de úlcera gástrica, que seis días después se cambió a pantoprazol 40 mg por vía oral. A partir del quinto día post-cirugía se objetivó hipoproteinemia (5 g/dL), motivo por el cual se inició tratamiento con albúmina 10 gramos cada 8 h durante cuatro días.

En cuanto a las pruebas analíticas, previo a la cirugía sólo se dispone de pruebas de coagulación anteriores al ingreso para la citorreducción (pruebas del 28/04/15), siendo todos los valores normales (Tabla 2), y la siguiente analítica se realizó al ingreso en UCI.

Al alta, el día 28 de mayo, se recomendó a la paciente para próximas intervenciones suspender la toma de escitalopram días antes de la cirugía y se indicó continuar con la administración de bemiparina subcutánea 3.500 UI al día hasta el 26 de junio. Además, se le explicó la posible contribución de la toma de té verde en el sangrado profuso que había padecido, motivo por el cual la paciente no volvió a tomarlo.

Tras el ingreso, el 16 de junio se colocó reservorio venoso central y se administró quimioterapia vía intravenosa (paclitaxel 100 mg y carboplatino 140 mg). La paciente en ese momento ya había suspendido tanto la toma de té como la de escitalopram. El ciclo de quimioterapia se repitió el día 23 de junio. Tres días después, la paciente acudió a Urgencias presentado congestión, edema y dolor en extremidad superior derecha de 24 horas de evolución y fue diagnosticada de trombosis venosa profunda, motivo por el

Tabla 2. Pruebas de coagulación antes de la cirugía y al ingreso en UCI tras la cirugía

Parámetro analítico (unidades) (rango normal)	Pre-cirugía	Al ingreso en UCI
- Tiempo de protrombina (%) (75-125)	111	70
- Tiempo de protrombina (s) (11-15)	12,8	15,8
- INR (0,9-4,5)	0,9	1,27
- TTPa (s) (30-40)	31,1	32,2
- TTPa (razón) (0,8-1,3)	0,9	0,98
- Fibrinógeno (mg/dL) (150-350)	n.d.	196

Siglas: UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; %: porcentaje; s: segundos; INR: Coeficiente Normalizado Internacional; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada; mg/dL: miligramos/decilitro; n.d.: no disponible.

cual requirió iniciar tratamiento con bemparina 10.000 UI diarias por vía subcutánea. En ese momento la paciente confirmó que desde el ingreso de la cirugía no había vuelto a tomar escitalopram ni té verde, manteniendo el resto del tratamiento habitual sin cambios. El 1 de julio inició tratamiento antidepresivo con duloxetina 30 mg diarios por vía oral. El 14 de julio se disminuyó la dosis de bemparina a 7.500 UI que se mantuvo hasta enero de 2016 sin haber presentado nuevos episodios de sangrado ni de trombosis.

Discusión

Según la literatura existente, se presenta el primer caso de sangrado profuso quirúrgico, en una paciente en tratamiento concomitante con escitalopram y té verde.

El mecanismo de acción de escitalopram se basa en la inhibición por parte de la neurona de la recaptación del neurotransmisor serotonina en el sistema nervioso central¹. Esta inhibición también se produce a nivel de las plaquetas. Así, la serotonina es responsable de la activación de las plaquetas para promover la agregación plaquetaria. Puesto que las plaquetas captan el neurotransmisor del plasma, al inhibirse la recaptación se produce un aumento del riesgo de sangrado.

La frecuencia descrita de aparición de sangrado es baja, aunque se han notificado casos graves.

Existen en la bibliografía ejemplos diversos de aumento significativo del riesgo de sangrado al asociar los ISRS con antiinflamatorios no esteroideos que detectan un riesgo tres veces superior de sangrado si el paciente recibe ambos fármacos a la vez.

Por otro lado, el té verde (*Camellia sinensis*) contiene más de 4.000 componentes activos, siendo el principal grupo las epigallocatequinas (EGC). Las EGC han mostrado, entre otros, efectos antimicrobianos, hipotensores, de prevención cardiovascular y anticarcinogénicos³. Por esta última acción el consumo de té verde entre los pacientes oncológicos es cada día mayor. Sin embargo, su ingesta no está exenta de riesgos como interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas con fármacos como irinotecan, paracetamol, verapamilo o tamoxifeno y reacciones adversas como náuseas, irritabilidad e insomnio³.

Estudios in vivo en animales han demostrado una inhibición significativa de la agregación plaquetaria en los grupos que recibían EGC mostrando además alargamiento de los tiempos de sangrado y tiempos de trombo-plastina parcial activada⁴.

Aunque no existe evidencia de que el té verde interactúe con escitalopram, es posible que la combinación pueda incrementar el riesgo de sangrado. El presente caso podría mostrar un efecto sinérgico de ambos compuestos que tiene como resultado un sangrado anormal en la cirugía a la que se somete la paciente.

Para evaluar la posible interacción del medicamento con la planta medicinal se ha utilizado la escala propuesta por Naranjo, mediante la cual se ha obtenido una puntuación global de 6, que indica probable causalidad (Tabla 3). Además, puesto que la explicación a la reacción puede ser la interacción de ambos fármacos, se ha usado la escala de probabilidad de interacciones entre fármacos (DIPS) resultando una posible interacción entre escitalopram y té, con una puntuación de 3 (Tabla 4).

Tabla 3. Aplicación del algoritmo de Naranjo

Preguntas	Respuesta	Puntuación
¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	NO	0
El acontecimiento adverso ¿apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso?	SI	+2
La reacción adversa ¿mejoró al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico?	SÍ	+1
¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?	NO SABE	0
¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?	NO	+2
¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida?	NO	0
¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?	NO	0
¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?	NO	0
¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	SÍ	+1
Puntuación final		6

Las categorías correspondientes a la puntuación total son las siguientes: La reacción adversa es: segura: > 9; **probable: 5-8**; posible: 1-4; improbable: 0.

Tabla 4. Aplicación de la escala de probabilidad de interacciones entre fármacos (DIPS).

Preguntas	Respuesta	Puntuación
¿Hay estudios previos de esta interacción?	NO	-1
¿La interacción observada se justifica por las propiedades del fármaco que la genera?	SÍ	+1
¿La interacción observada se justifica por las propiedades del fármaco sobre el que se genera?	SÍ	+1
¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	SÍ	+1
Al suspender el fármaco que genera la interacción, ¿cesa su efecto?	SÍ	+1
Si se suspende el fármaco que la genera y transcurrido un tiempo se reintroduce, ¿reaparece la interacción?	NO SABE	0
La interacción que se produce, ¿puede estar originada por otras causas?	NO	+1
¿Se detectan en sangre una concentración de fármaco suficiente como para que sea posible dicha interacción?	NO SABE	0
¿Se confirma la interacción con otra prueba distinta a la determinación de fármaco en sangre?	NO	0
¿Fue la interacción mayor cuando se aumenta la dosis del fármaco que origina la interacción o menor cuando se disminuye la dosis del mismo?	NO SABE	0
Puntuación final		4

Las categorías correspondientes a la puntuación total son las siguientes: La interacción es: altamente probable: > 8; probable: 5-8; **posible: 2-4**; dudoso:<2.

Parece apropiado en este caso el cambio de tratamiento antidepressivo a duloxetine ya que se ha visto que el aumento del riesgo de sangrado no se observa en los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina⁵.

En el caso descrito, el farmacéutico presente en la Unidad de Cuidados Intensivos es quien al observar la evolución post-operatoria de la paciente, entrevista a la paciente sobre la medicación habitual y productos de medicina alternativa, advierte de la posible interacción al personal médico, y notifica la reacción adversa. Es importante que como farma-

céuticos recojamos minuciosamente tanto la medicación crónica de los pacientes como la ingesta de plantas medicinales u otros productos de medicina alternativa para evaluar posibles causas de los efectos que observamos en los pacientes y colaboremos con el equipo clínico para resolver de la mejor forma cada situación, como se ha realizado en este caso. Es también esencial que tengamos siempre presente que los preparados de medicina natural no son inocuos y que a menudo pueden producir efectos adversos importantes e interacciones con el tratamiento farmacológico.

Bibliografía

1. Ficha técnica de CipraleX® [escitalopram 5 mg. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [acceso marzo 2016]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/65231/FichaTecnica_65231.html
2. Kang WS *et al.* Antithrombotic activities of green tea catechins and (-)-Epigallocatechin gallate. *Thromb Res.* 1999 Nov 1;96(3):229-37.
3. Memorial Sloan Kettering Cancer Center [sede web]. Memorial Sloan Kettering Cancer Center; 2016 [acceso 31 de marzo de 2016]. <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/green-tea>
4. Chen XQ, Wang XB, Guan RF, Tu J, Gong ZH, Zheng N, *et al.* Blood anticoagulation and antiplatelet activity of green tea (-)-epigallocatechin (EGC) in mice. *Food Funct.* 2013 Oct;4(10):1521-5. doi: 10.1039/c3fo60088b
5. Cheng YL, Hu HY, Lin XH, Luo JCh, Peng YL, Hou MCh, *et al.* Use of SSRI, But Not SNRI, Increased Upper and Lower Gastrointestinal Bleeding: A Nationwide Population-Based Cohort Study in Taiwan. *Medicine (Baltimore).* 2015 Nov;94(46):e2022. doi: 10.1097/MD.0000000000002022

Necrosis avascular de cadera asociada a everolimus

Rocío Pellejero Jiménez, María Serrano Alonso, Irati Irigoyen Rodríguez, Marta Luri Fernández de Manzanos, Amaya Echeverría Gorriti, Ane Gutiérrez Lizarazu

Servicio de Farmacia, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España.

Introducción

Everolimus es un inhibidor selectivo de mTOR (diana de rapamicina en los mamíferos). mTOR es una serina-treonina-quinasa que regula la traducción y síntesis de proteínas implicadas en el ciclo celular, en la angiogénesis y en la glucólisis, por lo que everolimus es un inhibidor potente del crecimiento y proliferación de las células tumorales, endoteliales, fibroblastos y células del músculo liso asociadas con vasos sanguíneos¹. Su uso está aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con angiomiolipoma renal y astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA) ambos asociados con el complejo esclerosis tuberosa (TSC), siendo el único fármaco aprobado para dichas manifestaciones. Esta indicación está basada en la disminución del volumen del angiomiolipoma y SEGA producida por everolimus comparado frente a placebo².

La concentración valle de everolimus debe ser evaluada en sangre total aproximadamente 2 semanas tras el inicio del tratamiento y periódicamente durante el mismo, situándose el rango terapéutico para TSC entre 5 y 15 ng/mL.

Entre las reacciones adversas más frecuentes de everolimus (presentes en al menos 1 de cada 10 pacientes) se encuentran: estomatitis, infecciones del tracto respiratorio superior, amenorrea, hipercolesterolemia, nasofaringitis, acné, menstruación irregular, sinusitis, otitis media y neumonía.

El TSC es una enfermedad genética degenerativa causada por mutaciones en los genes TSC1 y TSC2. La mutación en estos genes conduce a una sobreactivación de mTOR que da lugar a una pérdida del control del crecimiento y división celular y que, con una expresividad variable, causa la formación de tumores benignos (hamartomas) y malformaciones en diferentes órganos vitales como el cerebro, el corazón, los riñones, la piel, los ojos, el hígado y los pulmones. La TSC es además la principal causa genética de epilepsia y autismo.

A continuación exponemos el caso de un paciente que presentó necrosis avascular de cadera tras cuatro meses de terapia con everolimus, lo que condujo a la suspensión del tratamiento.

Descripción del caso clínico

Varón de 36 años, 76 kg y 178 cm (IMC 24 kg/m²), diagnosticado de esclerosis tuberosa a los 9 meses de edad que cursa con discapacidad li-

gera, epilepsia multifocal con crisis prácticamente diarias, angiomiolipoma renal y astrocitoma gigante subependimario próximo a agujero de Monro intervenido quirúrgicamente en 1997. Sin otros antecedentes médicos de interés. Desde entonces mantiene revisiones periódicas en el Servicio de Neurología de nuestro centro, además de seguimiento por Urología y Medicina Interna (en otro centro hospitalario).

A lo largo de su enfermedad, el paciente ha recibido tratamiento antiepiléptico con ácido valproico, carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, primidona, vigabatrina, gabapentina, topiramato, tiagabina, levetiracetam, pregabalina, zonisamida, rufinamida, lacosamida, perampanel y es portador de neuroestimulador vagal (inactivo desde 2006 por falta de eficacia), sin un adecuado control de las crisis. Para el ajuste del tratamiento antiepiléptico se ha requerido la determinación de concentraciones séricas en la Unidad de Farmacocinética Clínica del Servicio de Farmacia.

En abril de 2015 fue diagnosticado de angiomiolipoma renal tras la realización de una resonancia magnética (RM), motivo por el que se le indicó tratamiento con everolimus. El tratamiento se inició en septiembre de 2015 con una dosis diaria de 5 mg. Al ser un medicamento de dispensación hospitalaria, se solicitó una consulta de inicio de tratamiento a la Unidad de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia (UFPE) para la dispensación y seguimiento farmacoterapéutico. Durante la entrevista mantenida con el paciente se le proporcionó información oral y escrita sobre el tratamiento y se le dieron recomendaciones para su correcta toma y sobre los controles analíticos a realizar durante el tratamiento, conforme a lo acordado con su neurólogo. Se realizó la conciliación de la medicación y se señaló la importancia del cumplimiento terapéutico. En ese momento se acordó con el paciente el plan de dispensaciones de medicación desde el Servicio de Farmacia.

El tratamiento del paciente al inicio de la terapia con everolimus consistía en los siguientes medicamentos antiepilépticos: ácido valproico, clonazepam, levetiracetam y eslicarbazepina (Tabla 1).

En las consultas de continuación de tratamiento realizadas mensualmente en la UFPE entre octubre y diciembre de 2015 el paciente refirió buena tolerancia al tratamiento y se comprobó la correcta adherencia al mismo.

Las determinaciones de everolimus en sangre total en diciembre de 2015 y enero de 2016 mostraron unas concentraciones de 4,8 y 4,4 ng/mL respectivamente, ambas ligeramente inferiores al límite bajo del rango terapéutico. Las muestras fueron analizadas en la Unidad de Farmacocinética Clínica del Servicio de Farmacia mediante cromatografía líquida de alta eficacia acoplada a espectrometría de masas (UPLC-MS/SM).

En la revisión en Neurología realizada en enero de 2016, tras 4 meses de tratamiento con everolimus, el paciente refiere dolor localizado en la cadera izquierda irradiado hacia la ingle de varias semanas de evolución con limitación para la deambulación, que había motivado una consulta en Urgencias (en otro centro hospitalario) una semana antes, con clínica com-

Tabla 1. Tratamiento crónico del paciente

Medicamento	Posología			Fecha inicio	Indicación
	Desayuno	Comida	Cena		
Rivotril® 0,5 mg comp (clonazepam)	0,5 mg	0,5 mg	1 mg	Desde 1998	Epilepsia
Depakine crono® CLP (ácido valproico)	500 mg	500 mg	500 mg	15/04/2003	Epilepsia
Zebinix® comp (eslicarbazepina)	400 mg	0	800 mg	15/02/2011	Epilepsia
Keppra® comp (levetiracetam)	500 mg	0	1000 mg	05/01/2015	Epilepsia
Votubia® comp (everolimus)	5 mg	0	0	01/09/2015	TSC

Abreviaturas: Comp: comprimidos; CLP: comprimidos de liberación prolongada. TSC: complejo de esclerosis tuberosa

Tabla 2. Analítica de enero de 2016 tras 4 meses de tratamiento con everolimus

Hematies	4,86 x 10 ¹² /L (4,7-5,1)	Eosinófilos	0,24 x 10 ⁹ /L (0-0,4)
Hemoglobina	13,9 g/dL (14-18)	Plaquetas	278 x 10 ⁹ /L (150-450)
Hematocrito	42,7 % (42-52)	Bilirrubina total	0,25 mg/dL (0-1,2)
Leucocitos	7,89 x 10 ⁹ /L (4,8-10,8)	Bilirrubina directa	0,12 mg/dL (0-0,4)
Neutrófilos	2,73 x 10 ⁹ /L (1,5-6,5)	AST	12 UI/L (1-37)
Linfocitos	4,09 x 10 ⁹ /L (1,2-4)	ALT	9 UI/L (0-41)
Monocitos	0,77 x 10 ⁹ /L (0,4-0,8)	FA	67 UI/L (40-130)
Basófilos	0,06 x 10 ⁹ /L (0-0,2)	GGT	35 UI/L (0-60)

Abreviaturas: AST: amino aspartato transferasa; ALT: alanina amino transferasa; FA: fosfatasa alcalina; GGT: gamma glutamil transpeptidasa.

patible con trocanteritis, tratada con paracetamol. Los resultados analíticos vistos en consulta no mostraron hallazgos significativos (Tabla 2).

No hubo modificaciones en su tratamiento de base a la espera de la evolución del cuadro articular. En la revisión en Neurología realizada una semana después persistían el dolor articular y la impotencia funcional, por lo que se solicitó consulta en el Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología (COT). Se realizó una resonancia magnética de cadera en la que se apreciaba un foco de alteración de la señal característico de edema difuso que afectaba a la mitad superior de la cabeza femoral, y se extendía ligeramente por el cuello femoral acompañado de derrame articular compatible con necrosis avascular estadio I (Fig. 1).

Desde la UFPE se estudió la posible relación del tratamiento farmacológico del paciente con el desarrollo de necrosis avascular. Se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline (PubMed) y, tras el análisis de la evidencia disponible, se consideró que el cuadro clínico podría estar relacionado con el tratamiento con everolimus debido a las propiedades antiangiogénicas del fármaco. El neurólogo decidió en ese momento interrumpir el tratamiento con everolimus y se citó al paciente en consulta un mes después, momento en el que refiere una ligera mejoría en la intensidad del dolor. El departamento de COT aconseja tratamiento quirúrgico de revascularización de cadera mediante forage percutáneo (descompresión de la cabeza femoral) que se llevó a cabo en marzo de 2016. La biopsia ósea realizada fue informada como necrosis ósea compatible con necrosis avascular de cadera.

El caso fue notificado desde el Servicio de Farmacia como reacción adversa a everolimus y fue analizado por el Centro de Información del Medicamento (CIM) generándose una tarjeta amarilla.

Discusión

El caso presentado describe una necrosis avascular de cadera tras cuatro meses de tratamiento con everolimus que condujo a la suspensión del tratamiento y requirió revascularización quirúrgica.

La osteonecrosis o necrosis avascular de cadera es una patología grave causada por la disminución del flujo sanguíneo hacia la cabeza femoral, lo que produce inicialmente isquemia y, posteriormente, necrosis de los osteocitos. La necrosis ósea induce un proceso de reparación en el que la reabsorción del hueso excede a la producción. La disminución del flujo sanguíneo hacia el hueso puede ser causada por una interrupción mecá-

nica, una oclusión intravascular, trombos o émbolos de grasa, o por una compresión extravascular³.

La necrosis avascular de cadera se ha relacionado con factores como el uso de glucocorticoides, agentes citotóxicos, consumo de alcohol, lupus sistémico eritematoso, hemoglobinopatías, disbarismo, hiperlipidemia, pancreatitis, gota, enfermedad de Gaucher y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)³.

La posible asociación de everolimus con el desarrollo de necrosis avascular se basa en su efecto antiangiogénico. Everolimus disminuye la producción de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) e inhibe la respuesta de las células endoteliales vasculares a la estimulación por

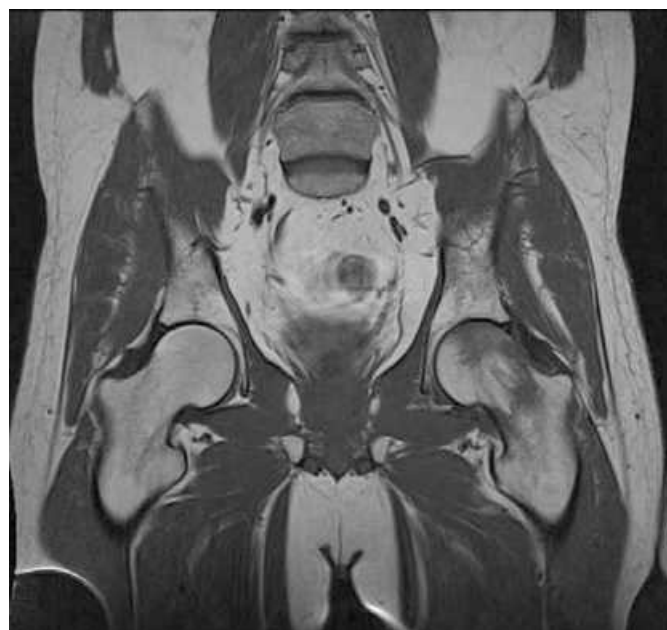


Figura 1. Imagen de RM en la que se aprecia foco de alteración de la señal característico de edema difuso que afectaba a la mitad superior de la cabeza femoral acompañado de derrame articular.

Tabla 3. Algoritmo Karch-Lasagna modificado por Naranjo

Algoritmo	Si	No	NS	Puntuación
1. ¿Existen evidencias previas o concluyentes sobre la reacción?	+1	0	0	+1
2. ¿La RAM apareció tras administrar el medicamento sospechoso?	+2	-1	0	+2
3. ¿La RAM mejoró al suspender el medicamento o al administrar un antagonista específico?	+1	0	0	0
4. ¿La RAM reapareció al readministrar el medicamento?	+2	-1	0	0
5. ¿Existen causas alternativas, diferentes del medicamento, que puedan explicar la RAM?	-1	+2	0	+2
6. ¿Se presentó la RAM después de administrar un placebo?	-1	+1	0	0
7. ¿Se determinó la presencia del fármaco en sangre u otros líquidos biológicos en concentraciones tóxicas?	+1	0	0	0
8. ¿La RAM fue más intensa al aumentar la dosis o menos intensa al disminuir la dosis?	+1	0	0	0
9. ¿El paciente ha tenido reacciones similares al medicamento sospechoso o a medicamentos similares?	+1	0	0	0
10. ¿Se confirmó la RAM mediante alguna evidencia objetiva?	+1	0	0	+1
	Puntuación total			+7

Abreviatura: NS: no se sabe

VEGF^{1,5} a través de la inhibición de mTOR. En un caso descrito en 2013, un varón de 52 años desarrolló osteonecrosis de mandíbula tras 3 años de tratamiento con everolimus a una dosis diaria de 10 mg. El paciente había recibido bifosfonatos intravenosos (ácido zolédronico) mensualmente durante 5 años hasta 6 años antes de la aparición del cuadro. La osteonecrosis de mandíbula por bifosfonatos está ampliamente documentada en la literatura por lo que estos autores concluyeron que, no pudiéndose excluir a los bifosfonatos como causa de la osteonecrosis, el everolimus podría haberla exacerbado⁴.

Se ha descrito la relación de otros fármacos con efecto antiangiogénico como sunitinib y bevacizumab con osteonecrosis de mandíbula, sin encontrar casos descritos de osteonecrosis de cadera.

No fue posible encontrar una asociación entre el resto de los medicamentos que recibía el paciente (Tabla 1) y el desarrollo de necrosis avascular.

Para evaluar la relación causal del efecto adverso con everolimus, se aplicó el algoritmo de Karch-Lasagna modificado por Naranjo y se estableció una relación de causalidad de "posible" (puntuación de 7) entre everolimus y el desarrollo de necrosis avascular (Tabla 3).

Como conclusión, el mecanismo antiangiogénico de everolimus junto con la coincidencia temporal y la ausencia de otros factores que pudieran asociarse con el cuadro de necrosis avascular de cadera presentado, nos permiten describir este efecto adverso grave como potencialmente asociado al tratamiento con everolimus, algo no descrito previamente en la literatura.

Bibliografía

1. Ficha técnica de Votubia® (everolimus 5 mg). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [acceso abril 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002311/WC500112238.pdf
2. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost M, Kuperman R, et al. Everolimus for supratentorial giant cell astrocytoma in patients with tuberous sclerosis complex: 2-year open-label extension of the randomised EXIST-1 study. *Lancet Oncol.* 2014;15(13):1513-20.
3. Seamon J, Keller T, Saleh J, Cui Q: The pathogenesis of nontraumatic osteonecrosis. *Arthritis* 2012, 2012:601763.
4. Kim DW, Jung YS, Park HS, Jung HD. Osteonecrosis of the jaw related to everolimus: a case report. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2013;51:e302-4.
5. Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, Koehl G, Flegel S, Hornung M, et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nature Med.* 2002;8:128-35.