

ISSN-L: 1130-6343



# Farmacia HOSPITALARIA

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

Versión completa de la revista en [www.sefh.es](http://www.sefh.es) y [www.farmaciahospitalaria.grupoaulamedica.com](http://www.farmaciahospitalaria.grupoaulamedica.com)

## Originales

- 1** **Prevalencia de prescripción de fármacos anticolinérgicos en pacientes mayores con VIH**  
*Andrea Casajús-Navasal, Raquel Marín-Gorricho, Jara Gallardo-Anciano, María José Nebot-Villacampa, Ricardo Zafra-Morales, Yared González-Pérez*
- 5** **Uso de antineoplásicos orales en situaciones especiales en un hospital de tercer nivel: resultados en la vida real**  
*Carmen García-Muñoz, Pedro Pablo Rodríguez-Quesada, José Miguel Ferrari-Piquero*
- 10** **Estudio observacional sobre interacciones farmacológicas en pacientes oncológicos ingresados**  
*María Sacramento Díaz-Carrasco, Miguel Almanchel-Rivadeneira, Aina Tomás-Luiz, Sandra Pelegrín-Montesinos, Cristina Ramírez-Roig, Juan José Fernández-Ávila*

## Originales breves

- 16** **Utilización del recambio plasmático como herramienta terapéutica en la práctica clínica**  
*Isabel Laura Campano-Pérez, Rosario Olivera-Fernández, Lara González-Freire, Carlos Crespo-Diz*

## Casos clínicos

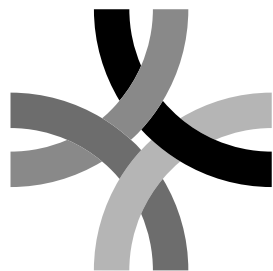
- 20** **Rituximab intravítreo como tratamiento de la recidiva de un linfoma no Hodgkin a nivel intraocular**  
*Eva Fernández-Cañabate, Sonia Fernández-Cañabate*
- 22** **Pancitopenia retardada secundaria a tratamiento con levofloxacino: a propósito de un caso**  
*Diana González-Vaquero, Juan Enrique Martínez-de la Plata, Alba Martos-Rosa, Pedro José Acosta-Robles, José Antonio Morales-Molina*
- 25** **Infección pulmonar polimicrobiana asociada al uso de idelalisib**  
*Adrián Rodríguez-Ferreras, Lucía Velasco-Roces, Eva Lázaro-López, Isabel Zapico-García*
- 27** **Identificación indirecta de reacción de hipersensibilidad a etopósido mediada por polisorbato 80**  
*Carmen Pantín, Javier Letellez, Julia Calzas, Ester Mohedano*
- 29** **Queratoconjuntivitis asociada a dermatitis atópica tratada con tocilizumab**  
*Celia Raga Jiménez, Tamara Álvarez Martín, Raúl Ferrando Piqueres, Gerard Pitarch Bort*
- 31** **Pancitopenia inducida por vancomicina: descripción de un caso**  
*David Brandariz Núñez, Eva Guarc Prades, Bárbara García Navarro, Rafael Picón, Virginia Hernández Corredoira*
- 33** **Flúter auricular posiblemente relacionado con pazopanib: descripción de un caso**  
*Ana Puebla Villaescusa, Estrella Díaz Gómez, Ángel Luis Salcedo Mingoarranz, Sebastián Ramírez Cruz, Francisco José Hidalgo Correas, Benito García Díaz*
- 35** **Linfoma cutáneo asociado a metotrexato en un paciente con artritis reumatoide**  
*Vanesa Antón Vázquez, Héctor Corominas, Nadia García Muñoz, Gisela Hebe Petit*

## Cartas al director

- 37** **Incorporación del farmacéutico de hospital al proyecto "Compromiso por la calidad de las Sociedades Científicas en España"**  
*Alberto Frutos Pérez-Surto, María Ángeles Allende-Bandrés, Isabel Puértolas-Ten3, Mercedes Arenere-Mendoza*

## Otros

- 40** **Revisores de originales publicados en 2017**
- 42** **Informe sobre el proceso editorial interno de la revista en 2017**



# 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  
Hospital Ramon y Cajal. Madrid  
teresa.bermejo@salud.madrid.org

## Subdirectora

Dra. María Queralt Gorgas-Torner  
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona  
mgorgas@vhebron.net

## 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: CINHALL, 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](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

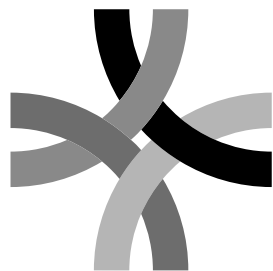
### Contacto de soporte

Responsable editorial  
Correo electrónico: farmhosp@grupoaulamedica.com

Dep. Legal: M-39.835-2012

SVP: 20-12-R-CM

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. María Montserrat Pérez Encinas

### Delegado Autonómico Andalucía

D. Ramón Morillo Verdugo

### Delegado Autonómico Comunidad de Murcia

D. Pablo de la Cruz Murie

### Delegado Autonómico Aragón

Dña. M<sup>a</sup> 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. Fernando Gutiérrez Nicolás

### Delegado Autonómico Galicia

Dña. Guadalupe Piñeiro Corrales

### Delegado Autonómico Cantabria

Dña. María Ochagavía Sufategui

### Delegado Autonómico La Rioja

Dña. M. Pilar Blázquez Bea

### Delegado Autonómico Castilla y León

Dña. Blanca de la Nogal Fernández

### Delegado Autonómico Navarra

Dña. Ana Ortega Eslava

### Delegado Autonómico Castilla-La Mancha

D. Juan Carlos Valenzuela Gámez

### Delegado Autonómico País Vasco

Dña. Garbiñe Lizeaga Cundin

### Delegado Autonómico Cataluña

Dña. Edurne Fernández de Gamarra Martínez

### Delegado Autonómico Principado de Asturias

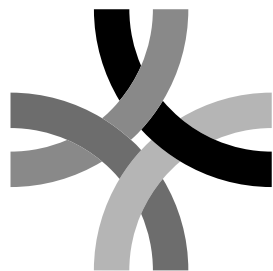
Dña. Cristina Calzón Blanco

### Delegado Autonómico Comunidad de Madrid

Dña. Eva María Negro Vega

### Vocal de Residentes

D. Manuel Murillo Izquierdo



# Farmacia HOSPITALARIA

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

## Directora

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

## Subdirectora

Dra. María Queralt Gorgas-Torner  
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona  
España  
mgorgas@vhebron.net

## 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

Olatz Ibarra Barrueta  
Hospital de Urduliz - Alfredo Espinosa. OSI Uribe.  
Urduliz. Bizkaia  
España

mariaolatz.ibarrabarrueta@osakidetza.eus

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

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

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

Bernardo Santos Ramos  
Hospital Universitario Virgen del Rocío  
Servicio Andaluz de Salud. Sevilla  
España  
bernardo.santos.sspa@juntadeandalucia.es

## Comité científico

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

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 Mangués Bafalluy  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.  
Barcelona  
España  
mmangués@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

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

Jesús Rodríguez Baño  
Hospital 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/fh/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.uvu.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/fh/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](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\\_paginal\\_del\\_titulo.doc](http://www.aulamedica.es/gdcr/form_paginal_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](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-Bonmati 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-Corales G, Crespo-Diaz 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 oficiales. *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/th/141\\_pdf002vol38n5.pdf](http://www.sefh.es/th/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/th/141\\_pdf002vol38n5.pdf](http://www.sefh.es/th/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](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](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.

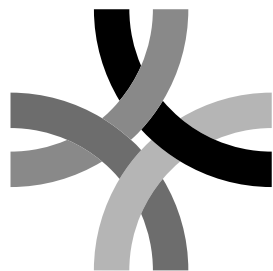
Cuando se presenten trabajos que analicen sospechas de reacciones adversas, deberá indicarse que éstas han sido comunicadas al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFVH). Para llevar a efecto tal notificación se podrá utilizar el portal <http://www.notificaRAM.es>

### 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 42. Número 1.  
Enero-Febrero 2018

### Originales

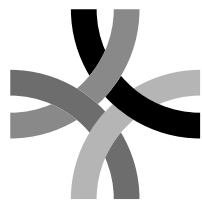
- 1 Prevalencia de prescripción de fármacos anticolinérgicos en pacientes mayores con VIH  
*Andrea Casajús-Navasal, Raquel Marín-Gorricho, Jara Gallardo-Anciano, María José Nebot-Villacampa, Ricardo Zafra-Morales, Yared González-Pérez*
- 5 Uso de antineoplásicos orales en situaciones especiales en un hospital de tercer nivel: resultados en la vida real  
*Carmen García-Muñoz, Pedro Pablo Rodríguez-Quesada, José Miguel Ferrari-Piquero*
- 10 Estudio observacional sobre interacciones farmacológicas en pacientes oncológicos ingresados  
*María Sacramento Díaz-Carrasco, Miguel Almanchel-Rivadeneira, Aina Tomás-Luiz, Sandra Pelegrín-Montesinos, Cristina Ramírez-Roig, Juan José Fernández-Ávila*

### Originales breves

- 16 Utilización del recambio plasmático como herramienta terapéutica en la práctica clínica  
*Isabel Laura Campano-Pérez, Rosario Olivera-Fernández, Lara González-Freire, Carlos Crespo-Diz*

### Casos clínicos

- 20 Rituximab intravítreo como tratamiento de la recidiva de un linfoma no Hodgkin a nivel intraocular  
*Eva Fernández-Cañabate, Sonia Fernández-Cañabate*
- 22 Pancitopenia retardada secundaria a tratamiento con levofloxacino: a propósito de un caso  
*Diana González-Vaquero, Juan Enrique Martínez-de la Plata, Alba Martos-Rosa, Pedro José Acosta-Robles, José Antonio Morales-Molina*
- 25 Infección pulmonar polimicrobiana asociada al uso de idelalisib  
*Adrián Rodríguez-Ferreras, Lucía Velasco-Roces, Eva Lázaro-López, Isabel Zapico-García*
- 27 Identificación indirecta de reacción de hipersensibilidad a etopósido mediada por polisorbato 80  
*Carmen Panfín, Javier Letellez, Julia Calzas, Ester Mohedano*
- 29 Queratoconjuntivitis asociada a dermatitis atópica tratada con tocilizumab  
*Celia Raga Jiménez, Tamara Álvarez Martín, Raúl Ferrando Piqueres, Gerard Pitarch Bort*



## Sumario *(cont.)*

Volumen 42. Número 1.  
Enero-Febrero 2018

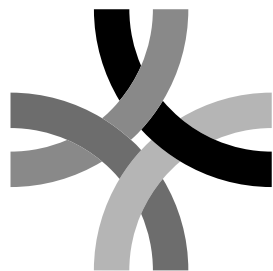
- 31 **Pancitopenia inducida por vancomicina: descripción de un caso**  
*David Brandariz Núñez, Eva Guarc Prades, Bárbara García Navarro, Rafael Picón, Virginia Hernández Corredoira*
- 33 **Flúter auricular posiblemente relacionado con pazopanib: descripción de un caso**  
*Ana Puebla Villaescusa, Estrella Díaz Gómez, Ángel Luis Salcedo Mingoarranz, Sebastián Ramírez Cruz, Francisco José Hidalgo Correas, Benito García Díaz*
- 35 **Linfoma cutáneo asociado a metotrexato en un paciente con artritis reumatoide**  
*Vanesa Antón Vázquez, Héctor Corominas, Nadia García Muñoz, Gisela Hebe Petit*

## Cartas al director

- 37 **Incorporación del farmacéutico de hospital al proyecto "Compromiso por la calidad de las Sociedades Científicas en España"**  
*Alberto Frutos Pérez-Surio, María Ángeles Allende-Bandrés, Isabel Puértolas-Tena, Mercedes Arenere-Mendoza*

## Otros

- 40 **Revisores de originales publicados en 2017**
- 42 **Informe sobre el proceso editorial interno de la revista en 2017**



# Farmacia HOSPITALARIA

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

## Contents

Volume 42. Number 1.  
January-February 2018

### Originals

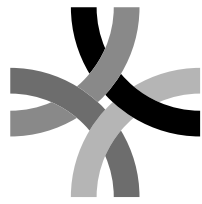
- 1 Prevalence of the consumption of anticholinergic drugs in HIV patients  
*Andrea Casajús-Navasal, Raquel Marín-Gorricho, Jara Gallardo-Anciano, María José Nebot-Villacampa, Ricardo Zafra-Morales, Yared González-Pérez*
- 5 Use of oral antineoplastic in special situations in a third level hospital: real life results  
*Carmen García-Muñoz, Pedro Pablo Rodríguez-Quesada, José Miguel Ferrari-Piquero*
- 10 Observational study of drug-drug interactions in oncological inpatients  
*María Sacramento Díaz-Carrasco, Miguel Almanchel-Rivadeneira, Aina Tomás-Luiz, Sandra Pelegrín-Montesinos, Cristina Ramírez-Roig, Juan José Fernández-Ávila*

### Briefs originals

- 16 Use of plasma exchange as therapeutic tool in clinical practice  
*Isabel Laura Campano-Pérez, Rosario Olivera-Fernández, Lara González-Freire, Carlos Crespo-Diz*

### Clinical cases

- 20 Intravitreal rituximab for the treatment of intraocular relapse of non-Hodgkin's lymphoma  
*Eva Fernández-Cañabate, Sonia Fernández-Cañabate*
- 22 Delayed pancytopenia due to treatment with levofloxacin: A case report  
*Diana González-Vaquero, Juan Enrique Martínez-de la Plata, Alba Martos-Rosa, Pedro José Acosta-Robles, José Antonio Morales-Molina*
- 25 Polymicrobial lung infection associated with idelalisib administration  
*Adrián Rodríguez-Ferreras, Lucía Velasco-Roces, Eva Lázaro-López, Isabel Zapico-García*
- 27 Indirect identification of hypersensitivity reaction to etoposide mediated by polysorbate 80  
*Carmen Pantín, Javier Letellez, Julia Calzas, Ester Mohedano*
- 29 Keratoconjunctivitis associated with atopic dermatitis treated with tocilizumab  
*Celia Raga Jiménez, Tamara Álvarez Martín, Raúl Ferrando Piqueres, Gerard Pitarch Bort*



Farmacia

**HOSPITALARIA**

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

---

## Contents (cont.)

Volume 42. Number 1.

January-February 2018

- 31 **Pancitopenia induced by vancomicina: case report**  
*David Brandariz Núñez, Eva Guarc Prades, Bárbara García Navarro, Rafael Picón, Virginia Hernández Corredoira*
- 33 **Atrial flutter probably related to pazopanib: A case report**  
*Ana Puebla Villaescusa, Estrella Díaz Gómez, Angel Luis Salcedo Mingoarranz, Sebastián Ramírez Cruz, Francisco José Hidalgo Correas, Benito García Díaz*
- 35 **Cutaneous lymphoma associated with methotrexate in a patient with rheumatoid arthritis**  
*Vanesa Antón Vázquez, Héctor Corominas, Nadia García Muñoz, Gisela Hebe Petit*

### Letters to the editor

- 37 **Incorporation of the hospital pharmacist into the project "Commitment to quality of the Spanish scientific societies"**  
*Alberto Frutos Pérez-Surrio, María Ángeles Allende-Bandrés, Isabel Puértolas-Tena, Mercedes Arenere-Mendoza*

### Others

- 40 **Peer reviewers published in 2017**
- 42 **Report on internal editorial process of the journal in 2017**

**Cómo citar este artículo:**

- Casajús-Navasal A, Marín-Gorricho R, Gallardo-Anciano J, Nebot-Villacampa MJ, Zafra-Morales R, González-Pérez Y.
- Prevalencia de prescripción de fármacos anticolinérgicos en pacientes mayores con VIH. *Farm Hosp.* 2018;42(1):1-4.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

## Prevalencia de prescripción de fármacos anticolinérgicos en pacientes mayores con VIH

### Prevalence of the consumption of anticholinergic drugs in HIV patients

Andrea Casajús-Navasal, Raquel Marín-Gorricho, Jara Gallardo-Anciano, María José Nebot-Villacampa, Ricardo Zafra-Morales, Yared González-Pérez

Servicio de Farmacia, Hospital San Pedro, Logroño. España.

**Autor para correspondencia**

Andrea Casajús Navasal  
Hospital San Pedro, Piqueras, 98.  
28006 Logroño. España.

Correo electrónico:  
casajusina1919@hotmail.com

Recibido el 8 de julio de 2017;  
aceptado el 20 de septiembre de 2017.  
DOI: 10.7399/fh.10842

### Resumen

**Objetivo:** Analizar el consumo de fármacos con efecto anticolinérgico en pacientes con VIH  $\geq 50$  años. Determinar el riesgo anticolinérgico mediante las escalas *Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (ACB) y *Anticholinergic Risk Scale* (ARS). Determinar si consumen alguna benzodiazepina.

**Método:** Estudio observacional descriptivo de 256 pacientes con VIH cuya edad era  $\geq 50$  años.

**Resultados:** El 73,1% eran hombres. La media de edad fue de  $56 \pm 5,9$  años. El 55,9% de los pacientes estaban coinfectados por el VHC. El consumo medio de fármacos por paciente, sin incluir los fármacos para el VIH, fue de  $2,9 \pm 2,9$ . Según la escala ACB y ARS, el 26,2% y el 17,2% de los pacientes, respectivamente, tomaba un fármaco con efecto anticolinérgico. El 43,3% presentaba alto riesgo anticolinérgico con la escala ACB y el 36,4% alto riesgo según la escala ARS. El 30,5% de los pacientes consumía alguna benzodiazepina.

**Conclusiones:** El porcentaje de pacientes con VIH  $\geq 50$  años que toma fármacos con efecto anticolinérgico es mayor utilizando la escala ACB que utilizando la escala ARS, obteniendo una diferencia estadísticamente significativa. No hay estudios disponibles en población con VIH con los que comparar nuestros resultados, pero sí una evidencia de que este grupo de fármacos puede afectar a la población anciana.

### Abstract

**Objective:** To analyse anticholinergic agent consumption in HIV patients 50 years or older; to determine anticholinergic risk using the *Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (ACB) and *Anticholinergic Risk Scale* (ARS); and to determine if these patients use any type of benzodiazepine.

**Method:** A descriptive observational study of 256 HIV patients 50 years or older.

**Results:** 73.1% were men. Mean age was  $56 \pm 5.9$  years. 55.9% of the patients were coinfecting with HCV. Excluding HIV drugs, mean drug consumption was  $2.9 \pm 2.9$  drugs per patient. The ACB and ARS scales showed that 26.2% and 17.2% of the patients took an anticholinergic agent, and that 43.3% and 36.4% presented high anticholinergic risk, respectively. 30.5% of patients consumed benzodiazepines.

**Conclusions:** The percentage of HIV patients aged 50 years or older who were taking anticholinergic agents was statistically significantly higher on the ACB scale than on the ARS scale. No studies are available on the HIV population with which to compare our results, but there is evidence that this group of drugs can affect older adults.

### PALABRAS CLAVE

VIH; Anciano; *Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (ACB); *Anticholinergic Risk Scale* (ARS); Benzodiazepina.

### KEY WORDS

HIV; Elderly; *Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (ACB); *Anticholinergic Risk Scale* (ARS); Benzodiazepine.



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.

## Introducción

El incremento de la infección por VIH en la población mayor o igual a 50 años responde a varias razones: al aumento global de la incidencia de casos nuevos, a una mayor y mejor comunicación de los casos en la población de edad avanzada que al inicio de la epidemia y, fundamentalmente, al aumento de la supervivencia de estos pacientes gracias a la eficacia del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TAR). En el caso de la infección por VIH o SIDA la edad adoptada como punto de corte para definir a los pacientes mayores es la de 50 años<sup>1,2</sup>.

El aumento en la esperanza de vida lleva consigo, de un modo paralelo, un incremento en las comorbilidades no relacionadas con el sida como son las cardiovasculares, neurocognitivas, o tumorales, entre otras, incluso en aquellos pacientes en los que el TAR es efectivo<sup>3</sup>.

La combinación del VIH y del envejecimiento puede amplificar los efectos adversos en la estructura y la función cerebral<sup>4</sup>. Los trastornos cognitivos asociados al VIH son altamente frecuentes durante el proceso de envejecimiento, aunque desde la introducción del TAR se ha observado una reducción en la incidencia de la mayor parte de las formas severas del deterioro cognitivo<sup>5</sup>. Las habilidades cognitivas deterioradas por el VIH afectan a varios dominios, como el aprendizaje, la memoria, la velocidad de procesamiento de la información, las funciones ejecutivas y las habilidades motoras<sup>6</sup>.

Por otro lado, el envejecimiento se asocia con una mayor susceptibilidad a los efectos tóxicos de los fármacos y a las interacciones medicamentosas, en parte, agravado por la polifarmacia característica de este grupo de edad<sup>4</sup>. Los fármacos con acción anticolinérgica son ampliamente utilizados en la práctica clínica actual, empleándose en el tratamiento de entidades tan dispares como la incontinencia urinaria, la úlcera péptica, el colon irritable, la depresión, el temblor o la sedación. A pesar de su uso frecuente, sus efectos adversos no son insignificantes<sup>7</sup>. Así, a nivel periférico, los efectos adversos más frecuentes son: la disminución de secreciones, el entumecimiento de la motilidad intestinal, la visión borrosa, el aumento de la frecuencia cardíaca, y la retención urinaria, entre otros<sup>8</sup>. A nivel del sistema nervioso central, dado que los receptores muscarínicos median mecanismos de atención, aprendizaje y memoria a corto plazo, el empleo de los agentes anticolinérgicos puede producir un deterioro de la función cognitiva e, incluso, precipitar la aparición de delirium<sup>9</sup>. Todas estas circunstancias, además de provocar un deterioro neurológico, pueden limitar la adherencia al TAR.

Los efectos adversos cognitivos de los fármacos anticolinérgicos en estos pacientes dependen de la carga total anticolinérgica, de la función cognitiva de base y de la variabilidad individual farmacocinética y farmacodinámica. El metabolismo y la excreción de estos fármacos decrecen con la edad. Asimismo, el cerebro, según envejece, tiene una menor actividad colinérgica, por lo que es más fácil que se rebase el umbral sintomático por efecto anticolinérgico a esta edad. Los síntomas que se relacionan con el efecto anticolinérgico son falta de concentración y pérdida de memoria y, en personas con déficit cognitivo, exacerbación de los síntomas cognitivos y deterioro funcional originando falsos diagnósticos de demencia o deterioro cognitivo leve<sup>10</sup>.

Por tanto, el uso de anticolinérgicos se considera inadecuado incluso en ancianos sanos. Se estima que del 2 al 12% de los pacientes con sospecha de demencia no presentan un síndrome demencial y padecen, en realidad, efectos secundarios de los medicamentos que consumen. Esta situación es más común si hay polifarmacia<sup>7</sup>.

A la hora de cuantificar este efecto anticolinérgico, existen diferentes escalas para medir su carga. Algunas de ellas son la *Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (ACB)<sup>11</sup> y la *Anticholinergic Risk Scale* (ARS)<sup>12</sup>. Se dividen los fármacos en 3 categorías: categoría 1, fármacos de efecto moderado; categoría 2, de efecto fuerte; y categoría 3 de efecto muy fuerte. Estas escalas están determinadas por decisiones de los autores lo que hace que haya diferencias entre ellas.

Otra escala, *The Drug Burden Index* (DBI), incluye la dosis de los principios activos por lo que es una buena escala para medir la carga anticolinérgica<sup>13</sup>.

Los principales objetivos de este trabajo son dar a conocer la prevalencia del consumo de fármacos con efecto anticolinérgico en los pacientes con VIH y edad mayor o igual a 50 años. De igual forma, determinar el riesgo anticolinérgico de cada paciente mediante las escalas ACB y ARS. Finalmente se trata de concretar si, además, consumen algún tipo de benzodiacepina.

## Métodos

Estudio observacional descriptivo en el que se revisaron los tratamientos de todos los pacientes con VIH mayor o igual a 50 años proporcionados por la Sección de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades Transmisibles de la Comunidad Autónoma de La Rioja. Se excluyeron los pacientes con una expectativa de vida menor a 3 meses y pacientes sin información en la historia clínica de atención primaria y especializada.

Las variables estudiadas fueron edad, sexo, año de diagnóstico, vía de transmisión del VIH, coinfección con el VHC, número de fármacos prescritos de manera crónica, número de fármacos anticolinérgicos, puntuación con la escala ACB, puntuación con la escala ARS y consumo de benzodiacepinas.

Para la recogida de datos se utilizó el programa de historia clínica electrónica Sylene-Siemens® en Atención Primaria y especializada y el programa de dispensación farmacéutica AthosPrisma®.

Se utilizaron dos de las escalas validadas más utilizadas. La ACB<sup>11</sup> y la ARS<sup>12</sup>. Los fármacos recogidos en estas escalas se clasifican en función de su efecto anticolinérgico. Cada fármaco tiene un valor de 1 a 3 puntos basándose en su probabilidad de causar efectos anticolinérgicos, como sequedad de boca, sequedad de ojos, mareo, confusión estreñimiento y caídas. Un efecto moderado es 1; un efecto fuerte es 2; y un efecto muy fuerte es 3. La suma de puntos da como resultado mayor o menor riesgo de sufrir efectos adversos anticolinérgicos. Hay que tener en cuenta que el consumo de varios fármacos anticolinérgicos conlleva más riesgos de que se produzcan acontecimientos adversos. Un riesgo bajo es 1, un riesgo moderado es 2 y un riesgo alto es mayor o igual a 3.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 21.0. La descripción de los datos cualitativos se realizó en forma de frecuencias absolutas y porcentajes. Los datos cuantitativos se expresaron como media más menos desviación estándar.

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con las recomendaciones que figuran en la declaración de Helsinki. Toda la información recogida para el mismo fue considerada confidencial y se utilizó exclusivamente en el ámbito profesional, garantizándose que los datos personales que permitieran la identificación de los pacientes se realizara de acuerdo a lo exigido por la ley de protección de datos. En todos los informes y análisis de los datos los pacientes del estudio se identificaron únicamente con un código.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación de La Rioja (CEICLAR) el 2 de enero de 2017 con el nombre P.I. 235.

## Resultados

Se revisaron las historias farmacoterapéuticas de 296 pacientes. Cuarenta pacientes fueron excluidos por no disponer de datos en la historia clínica electrónica. De los 256 pacientes, el 73,1% eran hombres. La media de edad fue de 56 ± 5,9 años (50-81). El 55,9% de los pacientes estaban coinfectados por el VHC.

La vía de transmisión del VIH, en orden decreciente, fue: el 58,9% por ADVP, el 31,6% por relaciones sexuales de riesgo y el 9,8% debido a otras causas (dentro de ellas el 1,2% documentado como transfusión sanguínea).

De los 256 pacientes, el 73,8% tenía prescrito algún medicamento crónico. El consumo medio de fármacos por paciente para otras patologías sin incluir los fármacos para el VIH, fue de 2,9 ± 2,9.

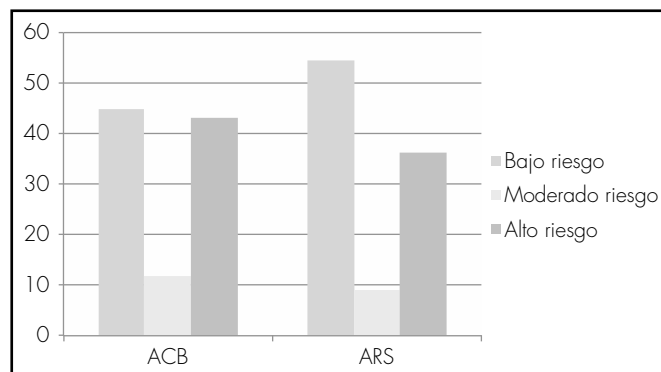


Figura 1. Riesgo anticolinérgico en los pacientes. Escala ACB. Escala ARS.

**Tabla 1.** Porcentaje de casos en los que aparecen los principales fármacos. Escala ACB. Escala ARS.

ACB	ARS
Antidepresivos (18,6%)	Antidepresivos (38,4%)
Amitriptilina 6,2%	Amitriptilina 10%
Paroxetina 7,2%	Mirtazapina 16,7%
Venlafaxina 5,2%	Paroxetina 11,7%
Antipsicóticos (11,4%)	Antipsicóticos (35%)
Olanzapina 5,2%	Olanzapina 8,3%
Quetiapina 3,1%	Perfenazina 15%
Risperidona 3,1%	Quetiapina 6,7%
	Risperidona 5%
Benzodiazepinas (26,8%)	Antihistamínicos (8,3%)
Alprazolam 14,4%	Cetirizina 3,3%
Clorazepato dipotásico 8,3%	Hidroxizina 5%
Diazepam 4,1%	

Según la escala ACB, el 26,2% de los pacientes tomaba al menos un fármaco con efecto anticolinérgico. El 70,1% de los fármacos corresponde a un efecto moderado y el resto a un efecto muy fuerte.

El riesgo anticolinérgico fue de bajo riesgo en el 44,8% de los pacientes, de moderado riesgo en el 11,8% de los pacientes y de alto riesgo en un 43,3% de los pacientes (Figura 1).

Según la escala ARS, el 17,2% de los pacientes tomaba al menos un fármaco con efecto anticolinérgico,  $p = 0,014$  comparado con el porcentaje de la escala ACB. El 53,3% de los fármacos corresponde a un efecto moderado, el 35% a un efecto muy fuerte y el resto a un efecto fuerte.

El riesgo anticolinérgico fue de bajo riesgo en el 54,6% de los pacientes, de moderado riesgo en el 9,1% de los pacientes y de alto riesgo en un 36,4% de los pacientes (Figura 1).

Los principales fármacos implicados según la escala ACB y ARS se recogen en la tabla 1.

Se observó que el 30,5% de los pacientes consumía algún tipo de benzodiazepina. El lorazepam y lormetazepam fueron las benzodiazepinas más frecuentes.

## Discusión

Los resultados obtenidos en el estudio indican que el porcentaje de pacientes con VIH mayor o igual a 50 años que toma fármacos con efecto anticolinérgico es mayor utilizando la escala ACB (26,2%) que utilizando la escala ARS (17,2%), obteniendo una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,014$ ). Nuestro estudio tiene resultados similares al estudio italiano realizado en ancianos hospitalizados en la diferencia de utilizar una escala u otra<sup>14</sup>.

Estas escalas presentan diferencias en cuanto al número de fármacos incluidos y en la "carga anticolinérgica" que se atribuye a cada uno de los fármacos. La escala ACB incluye un total de 70 fármacos mientras que la escala ARS incluye únicamente 38. Un ejemplo de fármaco incluido en una escala, pero no en otra, sería la mirtazapina, la cual está incluida en la escala ARS, pero no en la escala ACB.

El no haber realizado una entrevista con el paciente podría suponer una limitación en nuestro estudio. Los resultados obtenidos corresponden a los detallados en la base de datos que pueden no corresponder con lo que toma diariamente el paciente. Otra de las limitaciones es que no obtenemos resultados en salud.

En el caso del paciente con VIH mayor o igual a 50 años, no hay estudios disponibles con los que comparar sobre el uso de fármacos con efecto anticolinérgico. Los estudios publicados hablan del riesgo en ancianos<sup>13,15</sup>. Una revisión publicada estableció alternativas a los anticolinérgicos más comúnmente utilizados para evitar su uso<sup>16</sup> y los criterios Beers en ancianos recomiendan evitar el inicio de un nuevo fármaco con riesgo anticolinérgico<sup>17</sup>. En el Documento de Consenso 2015 sobre *Edad avanzada e infección por el VIH* se recomienda evitar los fármacos potencialmente

peligrosos para pacientes de mayor edad como los anticolinérgicos, benzodiazepinas y antidepresivos<sup>18</sup>.

Según la escala ACB, el 43,3% de los pacientes presentaba un riesgo anticolinérgico alto. Sin embargo, según la escala ARS, el 36,4% de los pacientes presentaba un riesgo anticolinérgico alto. Se puede observar que la escala ACB da porcentajes más elevados en relación al consumo de fármacos con riesgo anticolinérgico y a una mayor carga anticolinérgica para el paciente. Estos resultados podrían suponer una limitación a la hora de escoger una escala u otra.

En la escala ACB, los principios activos más frecuentes corresponden al grupo de benzodiazepinas, antidepresivos y antipsicóticos. En la escala ARS corresponden principalmente al grupo de antidepresivos seguido de los antipsicóticos y en menor medida de los antihistamínicos. La escala ARS a diferencia de la ACB no incluye las benzodiazepinas de tipo ansiolítico como alprazolam, clorazepato dipotásico o diazepam.

Se sabe que un paciente sin afectación cognitiva al inicio de un tratamiento, con fármacos anticolinérgicos, puede llegar a presentar alteraciones cognitivas con el consumo a largo plazo<sup>19</sup>. En el caso de los pacientes VIH, las complicaciones psiquiátricas requieren tratamientos farmacológicos, y los efectos anticolinérgicos de los neurolepticos y los antidepresivos tricíclicos, utilizados en el tratamiento de problemas psiquiátricos, pueden causar dificultades neuropsicológicas, como déficit de memoria o confusión<sup>20</sup>. Otras medicaciones como las benzodiazepinas, utilizadas para combatir los síntomas de ansiedad, también causan problemas de concentración, confusión o sintomatología depresiva<sup>21</sup>.

En nuestro estudio, el 30,5% de los pacientes consumía benzodiazepinas. Numerosos estudios<sup>22</sup>, como el estudio prospectivo francés<sup>23</sup> hablan del riesgo de deterioro cognitivo y riesgo de caídas con el consumo de estos fármacos en ancianos. En España las benzodiazepinas las usan más del 40% de los ancianos que acuden por caídas a un servicio de urgencias hospitalarias. Se utilizan dosis más elevadas de las recomendadas en muchos de los pacientes, sobre todo en los varones. Es importante tener presente que es mejor evitar en la medida de lo posible la prescripción de benzodiazepinas en los ancianos<sup>24</sup>.

Las principales benzodiazepinas consumidas por los pacientes del estudio (lorazepam y lormetazepam), son las recomendadas en los pacientes VIH a la hora de evitar interacciones<sup>25</sup>.

Aunque no disponemos de estudios sobre prescripción de fármacos con riesgo anticolinérgico en pacientes VIH mayor o igual a 50 años, en una revisión sistemática y meta-análisis realizada en 2015 en pacientes ancianos<sup>26</sup> se encontró evidencia sobre los efectos negativos de los fármacos con efecto anticolinérgico en deterioro cognitivo, caídas y mortalidad. Una última revisión en 2017<sup>27</sup> concluyó que un gran número de estudios, principalmente realizados en ancianos, encontró asociación entre valores elevados con la escala DBI y alteraciones en las actividades de la vida diaria.

Dada la evidencia, sería interesante que el clínico tuviera en cuenta el riesgo de alteraciones cognitivas y de caídas que producen este grupo de fármacos en una población que cada vez se hace más mayor como es el paciente con VIH. Además, la prescripción de estos fármacos junto con fármacos hipnóticos como las benzodiazepinas podría aumentar todavía más el deterioro cognitivo y las caídas.

## Conflicto de intereses

Los autores de este estudio declaramos no tener conflicto de intereses.

## Aportación a la literatura científica

El aumento en la esperanza de vida de los pacientes con VIH conduce a un aumento de las comorbilidades relacionadas con el SIDA. Uno de los problemas asociados con la cronicidad es la polimedición. La prescripción de fármacos con efectos no deseados, tales como fármacos con efecto anticolinérgico, podría suponer un riesgo para este tipo de pacientes cuyo estado neurológico también puede verse afectado por la propia infección.

La prevalencia del uso de estos fármacos en este grupo de pacientes usando algunas de las escalas disponibles como la Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB) y la Anticholinergic Risk Scale (ARS) no ha sido publicada todavía.



## Bibliografía

- Blanco JR, Jarrín I, Vallejo M, Berenguer J, Solera C, Rubio R, *et al.* Definition of Advanced Age in HIV Infection: Looking for an Age Cut-Off. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012;28(9):800-6.
- Brañas F, Serra JA. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en el anciano. *Rev Esp Geriatria Gerontol*. 2009;44(3):149-54.
- Nasi M, Pinti M, De Biasi S, Gibellini L, Ferraro D, Mussini C, *et al.* Aging with HIV infection: a journey to the center of inflamm AIDS, immunosenescence and neuroHIV. *Immunol Lett*. 2014;162(1 Pt B):329-33.
- Vizcaino Cella L. Abordaje de la infección por VIH en personas mayores: efectos, causas y estrategia terapéutica. 16 de enero de 2015. [Citado 25/10/2016]. Disponible en: <http://ruc.udc.es/dspace/handle/2183/14593>
- Iudicello JE, Woods SP, Deutsch R, Grant I. Combined Effects of Aging and HIV Infection on Semantic Verbal Fluency: A View of the Cortical Hypothesis Through the Lens of Clustering and Switching. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2012;34(5):476-88.
- Wendelken LA, Valcour V. Impact of HIV and aging on neuropsychological function. *J Neurovirol*. 2012;18(4):256-63.
- López-Álvarez J, Sevilla Z, Ascensión M, Agüera Ortiz L, Blázquez F, Ángel M, *et al.* Efecto de los fármacos anticolinérgicos en el rendimiento cognitivo de las personas mayores. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2015;8(1):35-43.
- Tune LE. Anticholinergic Effects of Medication in Elderly Patients. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(suppl 21):11-4.
- Lechevallier-Michel N, Molimard M, Dartigues J-F, Fabrigoule C, Fourrier-Réglat A. Drugs with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly: results from the PAQUID Study. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59(2):143-51.
- Bottiggi KA, Salazar JC, Yu L, Caban-Holt AM, Ryan M, Mendiondo MS, *et al.* Long-term cognitive impact of anticholinergic medications in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2006;14(11):980-4.
- Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health*. 2008;4:311-20.
- Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med*. 2008;168:508-13.
- Kouladjian L, Gnjidic D, Reeve E, Chen TF, Hilmer SN. Health Care Practitioners' Perspectives on Deprescribing Anticholinergic and Sedative Medications in Older Adults. *Ann Pharmacother*. 2016;50(8):625-36.
- Asociación entre el uso de fármacos anticolinérgicos, el estado cognitivo y el estado funcional en ancianos hospitalizados. [Citado 20/03/2017]. Disponible en: <http://www.ics.gencat.cat/3clics/main.php?page=ArticlePage&id=732&lang=CAS>
- Gray SL, Hanlon JT. Anticholinergic medication use and dementia: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf*. 2016;7(5):217-24.
- Hanlon JT, Semla TP, Schmader KE. Alternative Medications for Medications in the Use of High-Risk Medications in the Elderly and Potentially Harmful Drug-Disease Interactions in the Elderly Quality Measures. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(12):e8-18.
- American Geriatrics Society. Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2227-46.
- DocEdadAvanzadaVIH.pdf [Internet]. [Citado 22/03/2017]. Disponible en: <https://www.mssi.gob.es/ciudadanos/enflesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docEdadAvanzadaVIH.pdf>
- Han L, Agostini JV, Allore HG. Cumulative anticholinergic exposure is associated with poor memory and executive function in older men. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:2203-10.
- Schmitt FA, Dickson LR, Browwers P. Neuropsychological response to antiretroviral therapy in HIV infection. In Grant I, Martin A, eds. *Neuropsychology of HIV Infection*. New York: Oxford University Press; 1994. p. 2764.
- Drugs that cause psychiatric symptoms. *Med Lett*. 1989;31:1138.
- Hoffmann F. Benefits and risks of benzodiazepines and Z-drugs: comparison of perceptions of GPs and community pharmacists in Germany. *Ger Med Sci*. 2013;11:Doc10.
- Gage SB de, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues J-F, Pérès K, *et al.* Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*. 2012;345:e6231.
- Martínez-Cengotitabengoa M, Díaz-Gutiérrez MJ, Besga A, Bermúdez-Ampudia C, López P, Rondon MB, *et al.* Prescripción de benzodiazepinas y caídas en mujeres y hombres ancianos. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2017;9891(17):30024-1
- Serrano López de las Hazas JL. Interacciones farmacológicas de los nuevos antirretrovirales. *Farm Hosp*. 2011;35:36-43.
- Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni AA. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(2):209-20.
- Wouters H, Meer H van der, Taxis K. Quantification of anticholinergic and sedative drug load with the Drug Burden Index: a review of outcomes and methodological quality of studies. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(3):257.

**How to cite this article:**

- Casajús-Navasal A, Marín-Gorricho R, Gallardo-Anciano J, Nebot-Villacampa MJ, Zafra-Morales R, González-Pérez Y.
- Prevalence of the consumption of anticholinergic drugs in HIV patients.
- Farm Hosp. 2018;42(1):1-4.



ORIGINALS

Bilingual edition english/spanish

**Prevalence of the consumption of anticholinergic drugs in HIV patients**

**Prevalencia de prescripción de fármacos anticolinérgicos en pacientes mayores con VIH**

Andrea Casajús-Navasal, Raquel Marín-Gorricho, Jara Gallardo-Anciano, María José Nebot-Villacampa, Ricardo Zafra-Morales, Yared González-Pérez

Servicio de Farmacia, Hospital San Pedro, Logroño. Spain.

**Author of correspondence**

Andrea Casajús Navasal  
Hospital San Pedro, Piqueras, 98.  
28006 Logroño. España.

Correo electrónico:  
casajusina1919@hotmail.com

Recibido el 8 de julio de 2017;  
aceptado el 20 de septiembre de 2017.  
DOI: 10.7399/fh.10842

**Abstract**

**Objective:** To analyse anticholinergic agent consumption in HIV patients 50 years or older; to determine anticholinergic risk using the Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB) and Anticholinergic Risk Scale (ARS); and to determine if these patients use any type of benzodiazepine.

**Method:** A descriptive observational study of 256 HIV patients 50 years or older.

**Results:** 73.1% were men. Mean age was 56 ± 5.9 years. 55.9% of the patients were coinfectad with HCV. Excluding HIV drugs, mean drug consumption was 2.9 ± 2.9 drugs per patient. The ACB and ARS scales showed that 26.2% and 17.2% of the patients took an anticholinergic agent, and that 43.3% and 36.4% presented high anticholinergic risk, respectively. 30.5% of patients consumed benzodiazepines.

**Conclusions:** The percentage of HIV patients aged 50 years or older who were taking anticholinergic agents was statistically significantly higher on the ACB scale than on the ARS scale. No studies are available on the HIV population with which to compare our results, but there is evidence that this group of drugs can affect older adults.

**Resumen**

**Objetivo:** Analizar el consumo de fármacos con efecto anticolinérgico en pacientes con VIH ≥ 50 años. Determinar el riesgo anticolinérgico mediante las escalas *Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (ACB) y *Anticholinergic Risk Scale* (ARS). Determinar si consumen alguna benzodiazepina.

**Método:** Estudio observacional descriptivo de 256 pacientes con VIH cuya edad era ≥ 50 años.

**Resultados:** El 73,1% eran hombres. La media de edad fue de 56 ± 5,9 años. El 55,9% de los pacientes estaban coinfectados por el VHC. El consumo medio de fármacos por paciente, sin incluir los fármacos para el VIH, fue de 2,9 ± 2,9. Según la escala ACB y ARS, el 26,2% y el 17,2% de los pacientes, respectivamente, tomaba un fármaco con efecto anticolinérgico. El 43,3% presentaba alto riesgo anticolinérgico con la escala ACB y el 36,4% alto riesgo según la escala ARS. El 30,5% de los pacientes consumía alguna benzodiazepina.

**Conclusiones:** El porcentaje de pacientes con VIH ≥ 50 años que toma fármacos con efecto anticolinérgico es mayor utilizando la escala ACB que utilizando la escala ARS, obteniendo una diferencia estadísticamente significativa. No hay estudios disponibles en población con VIH con los que comparar nuestros resultados, pero sí una evidencia de que este grupo de fármacos puede afectar a la población anciana.

**KEY WORDS**

HIV; Elderly; *Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (ACB); *Anticholinergic Risk Scale* (ARS); Benzodiazepine.

**PALABRAS CLAVE**

VIH; Anciano; *Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (ACB); *Anticholinergic Risk Scale* (ARS); Benzodiazepina.



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

Several factors underlie the increase in HIV infection rates in individuals 50 years or older: the global increase in the incidence of new cases; the increased and improved communication of HIV cases in older adults compared to that at the beginning of the epidemic; and most importantly, the improved survival rate of these patients due to the effectiveness of highly active antiretroviral therapy (HAART). In the setting of HIV or AIDS infection, 50 years is considered to be the cut-off point to define advanced age<sup>1,2</sup>.

Even in patients in whom HAART is effective, the increase in life expectancy entails a parallel increase in non-AIDS-related comorbidities including cardiovascular, neurocognitive, and neoplastic disease<sup>3</sup> a significant improvement in life expectancy of HIV+ patients has been observed in Western countries. The parallel increase in the mean age of these patients causes a parallel increase in the frequency of non-AIDS related complications (i.e., neurocognitive, cardiovascular, liver and kidney diseases, metabolic syndrome, osteoporosis, non-HIV associated cancers, among others).

HIV and ageing may mutually reinforce their adverse effects on brain structure and function<sup>4</sup>. Cognitive disorders associated with HIV are very common during the ageing process, although since the introduction of HAART there has been a reduction in the incidence of most of the more severe forms of cognitive impairment<sup>5</sup>. The cognitive skills impaired by HIV include several domains, such as learning, memory, information processing speed, executive functions, and motor skills<sup>6</sup>.

Ageing is also associated with a greater susceptibility to the toxic effects of drugs and to drug-drug interactions. This risk is partly aggravated by the polypharmacy characteristic of this age group<sup>4</sup>. Anticholinergic agents are widely used in current clinical practice for the treatment of such disparate entities as urinary incontinence, peptic ulcer, irritable bowel syndrome, depression, and tremor, or for sedation. Despite their widespread use, adverse effects are relatively common<sup>7</sup>. Thus, at the peripheral level, the most common adverse effects include decreased secretions, decreased intestinal motility, blurred vision, increased heart rate, and urinary retention<sup>8</sup>. At the level of the central nervous system, due to the involvement of muscarinic receptors in mediating attention, learning, and short-term memory mechanisms, the use of anticholinergic agents can lead to a deterioration of cognitive function and even precipitate delirium<sup>9</sup>. In addition to causing neurological deterioration, all these aspects can limit adherence to HAART.

The adverse effects of anticholinergic agents on the cognitive functions of these patients depend on total anticholinergic burden, baseline cognitive function, and individual pharmacokinetic and pharmacodynamic variability. The metabolism and excretion of these agents decrease with age. The ageing-associated reduction in brain cholinergic activity is another mechanism that increases the risk of exceeding the symptomatic threshold for the anticholinergic effect. Symptoms related to the anticholinergic effect are lack of concentration and memory loss and, in the case of people with cognitive deficits, the exacerbation of cognitive symptoms and functional deterioration, which leads to false diagnoses of dementia or mild cognitive impairment<sup>10</sup>.

Therefore, the use of anticholinergic agents is considered inappropriate even in healthy older adults. Of the patients with suspected dementia, an estimated 2% to 12% do not have dementia syndrome; in reality they are experiencing the adverse effects of their medication. This situation is even more common in the setting of polypharmacy<sup>7</sup>.

Different scales are available to quantify the burden of the anticholinergic effect. Two of these are the Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) scale<sup>11</sup> and the Anticholinergic Risk Scale (ARS)<sup>12</sup>. These scales rank anticholinergic agents into 3 categories: category 1, agents with a moderate effect; category 2, those with a strong effect; and category 3, those with a very strong effect. However, there are differences between the 2 scales in the medications they include and in the way the medications are ranked.

The Drug Burden Index (DBI) includes the dose of active ingredients, and is thus a good scale to measure anticholinergic burden<sup>13</sup>.

The study objectives were: To determine the prevalence of anticholinergic agent consumption in HIV patients 50 years or older; to determine the anticholinergic risk of each patient using the ACB scale and the ARS; and to determine if these patients also use any type of benzodiazepine (BZD).

## Methods

A descriptive observational study reviewing all the treatments administered to HIV patients 50 years or older recorded by the Department of Epidemiological Surveillance and Control of Communicable Diseases of the Autonomous Community of La Rioja. The exclusion criteria were: Patients with a life expectancy of less than 3 months; or patients with no available primary and specialized care history.

The study variables were: age, sex, year of diagnosis, HIV transmission, HCV coinfection, number of agents prescribed as chronic medication, number of anticholinergic agents, ACB scale score, ARS score, and BZD consumption.

Data collection was conducted using the Selene-Siemens<sup>®</sup> electronic medical record software package for primary and specialized care and the Athos Prisma<sup>®</sup> electronic assisted prescribing software package.

This study applied 2 of the most commonly used validated scales: the ACB scale<sup>11</sup> and the ARS<sup>12</sup>. Drugs included in these scales are classified according to their anticholinergic effect. Each drug has a value of 1 to 3 based on its risk of causing anticholinergic effects, such as dry mouth, dry eyes, dizziness, confusion, constipation, or falls. 1 represents a moderate effect, 2 represents a strong effect, and 3 represents a very strong effect. The sum of the scores shows whether there is a decreased or increased risk of experiencing adverse anticholinergic effects. It must be noted that the consumption of several anticholinergic agents increases the risk of adverse events. An overall score of 1 represents a low level of risk, 2 represents a moderate risk, and 3 or more represents a high level of risk.

Statistical analysis was performed with the SPSS(R) software package version 21.0. Qualitative data are expressed as absolute frequencies and percentages. Quantitative data are expressed as mean  $\pm$  standard deviation.

The study was conducted according to the recommendations of the Helsinki Declaration. All information was treated as confidential and exclusively used in a professional setting. Any personal data that allowed identification of the patient was managed according to data protection legislation. The study participants were identified only by a code in all reports and data analyses.

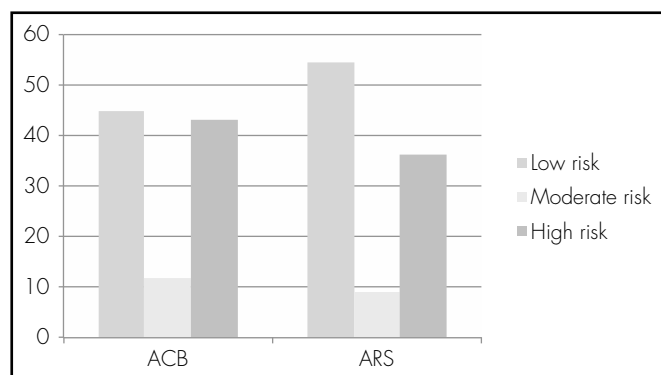
The study protocol was approved by the Research Ethics Committee of La Rioja (CEICLAR) on January 2, 2017 with the identifier P.I 235.

## Results

We reviewed the pharmacotherapeutic records of 296 patients. 40 patients were excluded because of a lack of data in the electronic medical record. Of the 256 patients, 73.1% were men. The mean age was  $56 \pm 5.9$  years (50-81). 55.9% of the patients were coinfecting with HCV.

In descending order, the HIV transmission route was: intravenous drug use (58.9% of patients), high-risk sexual practices (31.6%), and other causes (9.8%, of which 1.2% were documented as blood transfusion).

Of the 256 patients, 73.8% had been prescribed chronic medication. Mean drug consumption for conditions other than HIV was  $2.9 \pm 2.9$  drugs per patient.



**Figure 1.** Anticholinergic risk in the study patients according to the ACB scale and the ARS.

**Table 1.** Percentage of patients taking anticholinergic agents according to the ACB scale and the ARS.

ACB	ARS
Antidepressants (18.6%)	Antidepressants (38.4%)
Amitriptyline 6.2%	Amitriptyline 10%
Paroxetine 7.2%	Mirtazapine 16.7%
Venlafaxine 5.2%	Paroxetine 11.7%
Antipsychotics (11.4%)	Antipsychotics (35%)
Olanzapine 5.2%	Olanzapine 8.3%
Quetiapine 3.1%	Perphenazine 15%
Risperidone 3.1%	Quetiapine 6.7%
	Risperidone 5%
Benzodiazepines (26.8%)	Antihistamines (8.3%)
Alprazolam 14.4%	Cetirizine 3.3%
Chlorazepate dipotassium 8.3%	Hydroxyzine 5%
Diazepam 4.1%	

According to the ACB scale, 26.2% of the patients took at least 1 anticholinergic agent. 70.1% of the agents were classified as having a moderate anticholinergic effect and the remainder were classified as having a very strong effect.

Anticholinergic risk was low (44.8% of patients), moderate (11.8%), and high (43.3%) (Figure 1).

According to the ARS, 17.2% of the patients took at least 1 anticholinergic agent ( $P = 0.014$ ) vs 26.2% on the ACB scale. 53.3% of the agents were classified as having moderate anticholinergic effect, 35% a very strong effect, and the remainder a strong effect.

Anticholinergic risk was low (54.6% of patients), moderate (9.1%), and high (36.4%) (Figure 1).

Table 1 shows the percentage of patients taking an anticholinergic effect according to the ACB scale and the ARS.

It was found that 30.5% of the patients consumed some type of BZD. The most commonly used BZDs were lorazepam and lormetazepam.

## Discussion

The results show that the percentage of HIV patients 50 years or older taking anticholinergic agents was statistically significantly higher ( $P = 0.014$ ) on the ACB scale (26.2%) than on the ARS (17.2%). The difference between scales was similar to that obtained in an Italian study that used the ARB scale and ARS in elderly inpatients<sup>14</sup>.

These scales differ in the number of drugs they include and in the "anticholinergic burden" attributed to each drug. The ACB scale includes 70 drugs, whereas the ARS only includes 38. Mirtazapine is an example of a drug included in the ARS but not in the ACB scale.

One of the limitations of this study may be the lack of interviews with the patients. Information on the prescribed medications was obtained from the medical record database used and may not correspond to what the patient actually takes each day. A further limitation is that no data on health outcomes were collected.

No studies are available on HIV patients 50 years or older with which to compare the results on the use of anticholinergic agents. Published studies simply refer to risk in older adults<sup>13,15</sup>. A published review established alternatives to the most commonly used anticholinergic agents to avoid their use<sup>16</sup>, and the Beers List recommended avoiding the use of a new drug with anticholinergic risk in older adults<sup>17</sup>. The 2015 Consensus Do-

cument on HIV and Aging recommended avoiding the use of potentially dangerous drugs such as anticholinergics, BZDs, and antidepressants in older patients<sup>18</sup>.

According to the ACB scale and the ARS, 43.3% and 36.4% of the patients had a high anticholinergic risk, respectively. The consumption of agents with higher anticholinergic risk and greater anticholinergic burden was greater on the ACB scale than on the ARS. Given these differences, the choice of using 1 scale over the other may present a challenge.

On the ACB scale, the most commonly used agents with an anticholinergic effect were BZDs, antidepressants, and antipsychotics, whereas on the ARS, they were antidepressants followed by antipsychotics and, to a lesser extent, antihistamines. Unlike the ACB scale, the ARS does not include anxiolytic-type BZDs such as alprazolam, dipotassium chlorazepate, or diazepam.

It is known that patients without cognitive impairment at the start of treatment with anticholinergic agents may develop cognitive impairment associated with long-term consumption<sup>19</sup>. Psychiatric complications in HIV patients may require pharmacological treatment. The neuroleptics and tricyclic antidepressants used to treat these complications have anticholinergic effects which may cause neuropsychological problems, such as memory deficit or confusion<sup>20</sup>. Benzodiazepines, which are used to treat anxiety symptoms, are among other medications which may also cause concentration problems, confusion, or depressive symptoms<sup>21</sup>.

The results showed that 30.5% of patients consumed BZDs. A German study<sup>22</sup> and a French prospective study<sup>23</sup> have referred to the risk of cognitive impairment and falls with the use of these agents in older adults. In Spain, BZDs are used by more than 40% of older adults admitted to hospital emergency units due to a fall. Many patients, especially men, use higher doses than those recommended. As far as possible, the prescription of BZDs for older patients should be avoided<sup>24</sup>.

The main BZDs consumed by the participants in the study were lorazepam and lormetazepam; these BZDs are recommended for use in HIV patients to avoid interactions<sup>25</sup>.

Although no studies are available on the prescription of agents with anticholinergic risk in HIV patients 50 years or older, a systematic review and meta-analysis performed in 2015 in older patients<sup>26</sup> found that anticholinergic agents were associated with cognitive deterioration, falls, and death. The most recent review was conducted in 2017<sup>27</sup>, and concluded that a large number of studies, most of which included older adults, found an association between high values on the DBI and adverse changes in daily life activities.

Given the evidence, clinicians should take into account the risk of cognitive deterioration and falls that this group of drugs causes in an ageing population, such as HIV patients. The prescription of these agents with hypnotic drugs, such as BZDs, could further increase cognitive impairment and falls.

## Conflicts of interest

The authors of this study declare no conflicts of interest.

## Contribution to scientific literature

The increased life expectancy of patients with HIV entails an increase in AIDS-related comorbidities. Polypharmacy is one of the problems associated with chronicity. The prescription of drugs with adverse effects, such as anticholinergic agents, could pose a risk in these types of patients whose neurological status may also be affected by the infection itself.

This study is the first to use the Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) scale and the Anticholinergic Risk Scale (ARS) to investigate the prevalence of use of anticholinergic agents in this group of patients.

## References

- Blanco JR, Jarrín I, Vallejo M, Berenguer J, Solera C, Rubio R, et al. Definition of Advanced Age in HIV Infection: Looking for an Age Cut-Off. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012;28(9):800-6.
- Brañas F, Serra JA. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en el anciano. *Rev Esp Geriatria Gerontol*. 2009;44(3):149-54.
- Nasi M, Pinti M, De Biasi S, Gibellini L, Ferraro D, Mussini C, et al. Aging with HIV infection: a journey to the center of inflamm AIDS, immunosenescence and neuroHIV. *Immunol Lett*. 2014;162(1 Pt B):329-33.
- Vizcaíno C, Cella L. Abordaje de la infección por VIH en personas mayores: efectos, causas y estrategia terapéutica. 16 de enero de 2015. [Citado 25/10/2016]. Disponible en: <http://ruc.udc.es/dspace/handle/2183/14593>

5. Iudicello JE, Woods SP, Deutsch R, Grant I. Combined Effects of Aging and HIV Infection on Semantic Verbal Fluency: A View of the Cortical Hypothesis Through the Lens of Clustering and Switching. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2012;34(5):476-88.
6. Wendelken LA, Valcour V. Impact of HIV and aging on neuropsychological function. *J Neurovirol.* 2012;18(4):256-63.
7. López-Álvarez J, Sevilla Z, Ascensión M, Agüera Ortiz L, Blázquez F, Ángel M, et al. Efecto de los fármacos anticolinérgicos en el rendimiento cognitivo de las personas mayores. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2015;8(1):35-43.
8. Tune LE. Anticholinergic Effects of Medication in Elderly Patients. *J Clin Psychiatry.* 2001;62(suppl 21):11-4.
9. Lechevallier-Michel N, Molimard M, Dartigues J-F, Fabrigoule C, Fourrier-Réglat A. Drugs with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly: results from the PAQUID Study. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59(2):143-51.
10. Bottiggi KA, Salazar JC, Yu L, Caban-Holt AM, Ryan M, Mendiondo MS, et al. Long-term cognitive impact of anticholinergic medications in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry.* 2006;14(11):980-4.
11. Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health.* 2008;4:311-20.
12. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med.* 2008;168:508-13.
13. Kouladjian L, Gnjidic D, Reeve E, Chen TF, Hilmer SN. Health Care Practitioners' Perspectives on Deprescribing Anticholinergic and Sedative Medications in Older Adults. *Ann Pharmacother.* 2016;50(8):625-36.
14. Asociación entre el uso de fármacos anticolinérgicos, el estado cognitivo y el estado funcional en ancianos hospitalizados. [Citado 20/03/2017]. Disponible en: <http://www.ics.gencat.cat/3clics/main.php?page=ArticlePage&id=732&lang=CAS>
15. Gray SL, Hanlon JT. Anticholinergic medication use and dementia: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf.* 2016;7(5):217-24.
16. Hanlon JT, Semla TP, Schmadder KE. Alternative Medications for Medications in the Use of High-Risk Medications in the Elderly and Potentially Harmful Drug-Disease Interactions in the Elderly Quality Measures. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(12):e8-18.
17. American Geriatrics Society. Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(11):2227-46.
18. DocEdadAvanzadaVIH.pdf [Internet]. [Citado 22/03/2017]. Disponible en: <https://www.mssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docEdadAvanzadaVIH.pdf>
19. Han L, Agostini JV, Allore HG. Cumulative anticholinergic exposure is associated with poor memory and executive function in older men. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:2203-10.
20. Schmitt FA, Dickson LR, Browwers P. Neuropsychological response to antiretroviral therapy in HIV infection. In Grant I, Martin A, eds. *Neuropsychology of HIV Infection.* New York: Oxford University Press; 1994. p. 2764.
21. Drugs that cause psychiatric symptoms. *Med Lett.* 1989;31:1138.
22. Hoffmann F. Benefits and risks of benzodiazepines and Zdrugs: comparison of perceptions of GPs and community pharmacists in Germany. *Ger Med Sci.* 2013;11:Doc10.
23. Gage SB de, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues J-F, Pérès K, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ.* 2012;345:e6231.
24. Martínez-Cengotitabengoa M, Díaz-Gutiérrez MJ, Besga A, Bermúdez-Ampudia C, López P, Rondon MB, et al. Prescripción de benzodiazepinas y caídas en mujeres y hombres ancianos. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2017;9891(17):30024-1
25. Serrano López de las Hazas JI. Interacciones farmacológicas de los nuevos antiretrovirales. *Farm Hosp.* 2011;35:36-43.
26. Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni AA. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(2):209-20.
27. Wouters H, Meer H van der, Taxis K. Quantification of anticholinergic and sedative drug load with the Drug Burden Index: a review of outcomes and methodological quality of studies. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(3):257.

**Cómo citar este artículo:**

- García-Muñoz C, Rodríguez-Quesada PP, Ferrari-Piquero JM.
- Uso de antineoplásicos orales en situaciones especiales en un hospital de
- tercer nivel: resultados en la vida real. Farm Hosp. 2018;42(1):5-9.



## ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

## Uso de antineoplásicos orales en situaciones especiales en un hospital de tercer nivel: resultados en la vida real

### Use of oral antineoplastic in special situations in a third level hospital: real life results

Carmen García-Muñoz, Pedro Pablo Rodríguez-Quesada, José Miguel Ferrari-Piquero

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. España.

**Autor para correspondencia**

Carmen García-Muñoz  
Servicio de Farmacia, Hospital  
Universitario 12 de Octubre.  
Avda. Córdoba, s/n,  
28045 Madrid. España.

Correo electrónico:  
carmengarcia.m@hotmail.com

· Recibido el 26 de julio de 2017;  
· aceptado el 16 de octubre de 2017.

· DOI: 10.7399/fh.10856

**Resumen**

**Objetivo:** Analizar la efectividad y seguridad de los antineoplásicos orales (ANEO) autorizados en situaciones especiales en un hospital de tercer nivel y comparar los resultados obtenidos con los de la evidencia disponible empleada para autorizar el uso de estos fármacos.

**Método:** Estudio descriptivo observacional y retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes adultos que iniciaron tratamiento con ANEO en situaciones especiales durante el año 2016. Se recogieron variables demográficas, relacionadas con el tratamiento, y clínicas (supervivencia global (SG), supervivencia libre de progresión (SLP)). Se recogieron reacciones adversas e interacciones detectadas. Se realizó una comparación no ajustada entre los resultados de la evidencia disponible y los de los pacientes del estudio.

**Resultados:** Treinta y cuatro pacientes recibieron tratamiento, el 50% eran hombres, la mediana de edad fue de 58 años (38-80), y presentaron ECOG 1 el 64,7%.

La mayoría de los pacientes tratados presentaban diagnóstico de cáncer colorrectal avanzado, tratados con trifluridina-tipiracil, seguidos de palbociclib en cáncer de mama, obteniendo resultados similares a los de la evidencia. La mediana de SLP fue de 2,8 meses (IC 95% 0,8-4,8) y la SG de 8 meses (IC 95% 3,4-12,5) para todos los pacientes.

El 26% de los pacientes requirieron una reducción de la dosis debido a la toxicidad del tratamiento. Se encontraron 13 interacciones, que afectaron a 15 pacientes; solo dos de categoría X.

**Conclusiones:** La efectividad de los ANEO en situaciones especiales en nuestro centro es similar al de la evidencia disponible. El impacto en la supervivencia es bajo y los efectos adversos son comunes.

**Abstract**

**Objective:** To analyse the effectiveness and safety of oral antineoplastic drugs (ANEOs) that are authorized in special situations in a third-level hospital and to compare the results obtained with the clinical evidence used for this authorization.

**Method:** Descriptive observational and retrospective study. We included all adult patients who started treatment with ANEO in special situations during the year 2016. We collected demographic, treatment-related and clinical variables (overall survival (OS), progression-free survival (PFS)). Adverse reactions and detected interactions were collected. An unadjusted comparison was made between the results of the available evidence and those of the study patients.

**Results:** 34 patients were treated, 50% were men, the median age was 58 years (38-80) and they presented ECOG 1 in 64.7%.

Most of the treated patients were diagnosed with advanced colorectal cancer, treated with trifluridine-tipiracil, followed by palbociclib in breast cancer, obtaining results similar to those of the evidence. The median PFS was 2.8 months (95% CI 0.8-4.8) and the 8-month SG (95% CI 3.4-12.5) for all patients.

26% of patients required dose reduction because of treatment toxicity. We found 13 interactions, which affected 15 patients, only two of category X.

**Conclusions:** The effectiveness of ANEO in special situations in our center is similar to that of available evidence. The impact on survival is low and adverse effects are common.

**PALABRAS CLAVE**

Antineoplásico oral; Uso fuera de ficha técnica;  
Uso compasivo; Oncología; Prescripción de fármacos.

**KEYWORDS**

Oral antineoplastic; Off-label use; Compassionate use;  
Oncology; Drug prescriptions.



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.

## Introducción

En España, el acceso a medicamentos en situaciones especiales está regulado por el Real Decreto (RD) 1015/2009 del 19 de junio. Entre las situaciones contempladas en este RD se incluyen el uso compasivo de medicamentos en investigación, el uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas y el acceso a medicamentos no autorizados en España. La ley establece que el uso de medicamentos en estas situaciones debe tener un carácter excepcional y suele recurrirse a él en situaciones en las que se carece de alternativas terapéuticas comercializadas en nuestro país, y en enfermedades crónicas o gravemente debilitantes o que se considera que pone en peligro la vida del paciente. En el caso del uso compasivo de medicamentos en investigación y el acceso a medicamentos no autorizados en España, se requiere la autorización de la Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios previa al uso del medicamento, mientras que en el uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas, la autorización de uso se realiza a nivel local de acuerdo al protocolo asistencial establecido por el centro sanitario.

Se ha estimado que en todo el mundo el 20% de los fármacos prescritos se utilizan fuera de indicación autorizada, siendo más común en poblaciones específicas como son los pacientes pediátricos y oncológicos<sup>1</sup>. Los motivos que podrían explicar el amplio uso de fármacos en situaciones especiales en oncología son la gran variedad de subtipos de cáncer, la dificultad para incluir pacientes en ensayos clínicos, la rápida difusión de resultados preliminares con fármacos y el retraso en la aprobación de nuevos fármacos por las agencias reguladoras.

En el año 2015, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) publicó una encuesta sobre el uso de medicamentos fuera de ficha técnica en oncohematología en hospitales españoles, en la que quedó patente que el factor más importante que influye en el circuito de autorización-dispensación de estos fármacos es la evidencia disponible y que habitualmente se acepta un menor nivel de evidencia en el caso de que no existan alternativas terapéuticas, así como en los tumores de baja prevalencia<sup>2</sup>. Por otro lado, existe un creciente interés en valorar el beneficio clínico esperable de los fármacos empleados en oncología<sup>3</sup> en un esfuerzo por administrar los recursos cada vez más limitados para proporcionar la terapia oncológica más eficaz y segura al mejor coste posible. Estudios recientes demuestran que un buen número de fármacos antineoplásicos autorizados en los últimos años por las agencias reguladoras no aportan un beneficio clínico notable y que no existe una relación entre el precio de los fármacos y el beneficio para la sociedad y los pacientes<sup>4</sup>. Por otra parte, los ensayos clínicos suelen seleccionar a los pacientes con mejor estado funcional o con características determinadas, lo que pone en duda la validez externa de los mismos.

Por tanto, es habitual que se apruebe el uso de fármacos en situaciones especiales en oncología basándose en evidencia limitada o asumiendo elevados costes, generando la necesidad de conocer los resultados en la práctica clínica del uso de estos fármacos.

El objetivo de este estudio es analizar la efectividad y la seguridad de los antineoplásicos orales (ANEOS) autorizados en situaciones especiales en pacientes oncológicos en un hospital de tercer nivel y comparar los resultados obtenidos con los de la evidencia disponible que fue empleada para autorizar el uso de estos fármacos.

## Métodos

Estudio descriptivo observacional y retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes adultos del Servicio de Oncología Médica que iniciaron tratamiento con ANEO en situaciones especiales durante el año 2016. Se siguió a los pacientes hasta junio de 2017. El tiempo de seguimiento de los pacientes se definió como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la muerte o el fin de seguimiento.

Los pacientes tratados, la indicación y el fármaco se obtuvieron de la base de datos de medicamentos en situaciones especiales del Centro de Información de Medicamentos del Servicio de Farmacia. Las variables clínicas se obtuvieron de la historia clínica electrónica del hospital (HP-HCIS®) y la dosis y la duración del tratamiento se obtuvo del programa de dispensación a pacientes externos FARHOS®.

Las variables independientes recogidas fueron demográficas (edad, sexo, estado funcional del paciente); relacionadas con el tratamiento (in-

dicación, número de líneas de tratamiento previas, fecha de inicio, dosis, pauta, cambio de dosis o pauta, motivo del cambio, presencia de interacciones farmacológicas, categoría de la interacción, fecha de fin de tratamiento; y clínicas (fecha de progresión de la enfermedad, fecha de muerte). Las variables dependientes fueron la supervivencia y la toxicidad del tratamiento. La supervivencia global (SG) se definió como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento en situación especial hasta la muerte por cualquier causa o último contacto con el paciente.

La supervivencia libre de progresión (SLP) se definió como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento en situación especial hasta la progresión de la enfermedad.

La toxicidad fue clasificada en categorías de acuerdo a la fisiopatología, anatomía y severidad usando la terminología *Common Terminology Criteria for Adverse Events V3.0* (CTCAE)<sup>5</sup>. Únicamente se recogieron las reacciones adversas que provocaron la modificación de la dosis o la suspensión del tratamiento.

Se recogieron las interacciones detectadas entre los ANEO y el resto de medicación domiciliaria desde la consulta de Atención Farmacéutica y se clasificaron de acuerdo a las categorías de Lexicomp® en función de la gravedad de la interacción (A= no existe interacción, B= no se necesita ninguna acción, C= controlar tratamiento, D= considerar modificación del tratamiento, X=evitar combinación).

En nuestro centro, todos los usos en situaciones especiales requieren el visto bueno de la Dirección Médica del hospital previa a la instauración del tratamiento en el paciente. Pese a que la autorización de un tratamiento en uso compasivo en investigación es competencia de la AEMPS, la solicitud del fármaco se realiza siempre con el visto bueno de la Dirección Médica del hospital, de acuerdo con el RD 1015/2009. Previa a la toma de una decisión respecto a un uso en situaciones especiales, la Dirección Médica del hospital consulta al Servicio de Farmacia sobre la evidencia de uso del tratamiento en esa situación especial. El farmacéutico del Centro de Información de Medicamentos realiza un informe en el que se tiene en cuenta la eficacia, seguridad y coste del tratamiento en esta situación.

La evidencia de uso en situaciones especiales con los fármacos de estudio en las patologías solicitadas se obtuvo de la búsqueda bibliográfica en Pubmed.

Se realizó una comparación no ajustada entre los resultados de la evidencia disponible y los resultados en los pacientes del estudio.

Para las variables cuantitativas se calculó la mediana y el rango, en las variables cualitativas se calculó la distribución de frecuencias. En las variables de supervivencia se realizó el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. Para el análisis estadístico se empleó el programa IBM SPSS Statistics® versión 20.

## Resultados

Durante el año 2016 se solicitó tratamiento con ANEO en situaciones especiales para 44 pacientes, de los cuales 10 (22,7%) no llegaron a recibir el tratamiento por progresión de la enfermedad y paso a cuidados paliativos (n= 5), traslado a otro hospital (n= 2), inclusión en ensayo clínico (n= 1) o fallecimiento (n= 2). De los 34 pacientes que recibieron tratamiento, el 50% eran hombres, la mediana de edad al inicio del tratamiento fue de 58 años (38-80) y la mayoría de los pacientes presentaban ECOG 1 (64,7%).

La distribución de los tratamientos y las patologías, así como las características de los pacientes se muestran en la tabla 1.

La mayoría de los pacientes tratados presentaban diagnóstico de cáncer colorrectal avanzado con progresión a múltiples líneas, siendo tratados con trifluridina-tipiracil.

Respecto al tipo de situación especial, de los nueve tratamientos solicitados, cinco eran usos compasivos, lo que suponía que aún no estaban comercializados en España y podían adquirirse a través del portal de Uso de Medicamentos en Situaciones Especiales de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para las indicaciones autorizadas en otros países por las agencias reguladoras.

El resto de medicamentos estaban comercializados en España, pero se emplearon para una indicación no incluida en su ficha técnica.

Respecto a la efectividad de los tratamientos, en la tabla 2 se muestran los resultados de supervivencia en nuestros pacientes, comparados con la evidencia publicada y evaluada para la autorización del tratamiento<sup>6-14</sup>.

**Tabla 1.** Tratamientos y patologías tratadas en situaciones especiales. Características de los pacientes.

Fármaco	Indicación	Número de pacientes y sexo		Mediana de edad (años) y rango	Estado funcional y número de pacientes	Mediana de número de líneas previas de tratamiento (rango)	Tiempo (años) desde diagnóstico a inicio del tratamiento (rango)	Tipo de uso en situaciones especiales
		Mujer	Hombre					
Cabozantinib	Cáncer renal avanzado	1	1	51 (45-61)	ECOG 1 (2)	3,5 (3-4)	8,8 (1,8-15,8)	Uso compasivo
Cobimetinib	Melanoma avanzado o metastásico	1	1	54 (52-56)	ECOG 0 (1) ECOG 1 (1)	0	1,6 (1,2-2,1)	Uso compasivo
Crizotinib	Adenocarcinoma de pulmón ROS-1 (+)	0	2	53	ECOG 1 (2)	0,5 (0-1)	4 (1-7)	Uso fuera de ficha técnica
Nintedanib	Cáncer de pulmón no microcítico metastásico	1	2	58 (52-71)	ECOG 1 (3)	2 (1-2)	1 (0-2)	Uso compasivo (comercializado en España para otra indicación)
Palbociclib	Cáncer de mama metastásico RH(+) HER-2(-)	7	-	57 (42-66)	ECOG 0 (2) ECOG 1 (4) ECOG 3 (1)	6 (4-18)	7 (3-24)	Uso compasivo
Pazopanib	Tumor del estroma gastrointestinal	1	0	51	ECOG 1	3	1	Uso fuera de ficha técnica
Regorafenib	Hepatocarcinoma	0	2	55 (53-58)	ECOG 0 (1) ECOG 1 (1)	1	4,5 (4-5)	Uso fuera de ficha técnica
Sunitinib	Carcinoma tímico	0	1	45	ECOG 0	12	9	Uso fuera de ficha técnica
TAS-102 (trifluridina-tipiracil)	Cáncer colorectal metastásico	8	6	60,5 (38-80)	ECOG 0 (6) ECOG 1 (8)	3,5 (2-5)	3 (1-14)	Uso compasivo

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

**Tabla 2.** Resultados de eficacia obtenidos en los ensayos clínicos y resultados obtenidos en nuestra experiencia en el hospital. Fecha de análisis junio 2017.

Medicamento	Patología	Mediana tiempo de seguimiento pacientes en hospital (meses)	Ensayos clínicos		Tipo de ensayo clínico en el que se basó la autorización	Hospital	
			Mediana SLP (meses)	Mediana SG (meses)		Mediana SLP (meses)	Mediana SG (meses)
TAS-102 (trifluridina-tipiracil) (N=14)	Cáncer colorrectal metastásico	9,1	2,0 (IC 95% 1,9-2,1)	7,1 (IC 95% 6,5-7,8)	EC Fase III, doble ciego, aleatorizado	1,8 (IC 95% 1,7-2,0)	7,0 (IC 95% 5,3-8,6)
Palbociclib (N=7)	Cáncer de mama metastático RH+ y HER2-	11,4	9,5 (IC 95% 9,2-11,0)	-	EC Fase III, doble ciego, aleatorizado	9,1 (IC 95% 0-19,6)	14 (IC 95% 7,5-20,0)
Cabozantinib (N=2)	Cáncer renal avanzado	14	7,4 (IC 95% 5,6-9,1)	21,4 (IC 95% 18,7-NE)	EC Fase III, abierto, aleatorizado	-	-
Cobimetinib (N=2)	Melanoma avanzado o metastásico	8	12,3 (IC 95% 9,5-13,4)	22,3 (IC 95% 20,3-NE)	EC Fase III, doble ciego, aleatorizado	7,1 (IC 95% 0-16,3)	8,5 (IC 95% 0,8-16,1)
Crizotinib (N=2)	Adenocarcinoma de pulmón ROS-1+	10	19,2 (IC 95% 14,4-NE)	-	Estudio de expansión del EC fase I, cohorte de 50 pacientes	2,0 (IC 95% 0-4,0)	5,5 (IC 95% 0-11,7)
Nintedanib (N=3)	Cáncer de pulmón no microcítico metastásico	11,4	3,4 (IC 95% 2,9-3,9)	10,9 (IC 95% 8,5-12,6)	EC Fase III, doble ciego, aleatorizado	4,4 (IC 95% 2,9-5,9)	5,0 (IC 95% 3,4-6,6)
Regorafenib (N=2)	Hepatocarcinoma	14	3,1 (IC 95% 2,8-4,2)	10,6 (IC 95% 9,1-12,1)	EC Fase III, doble ciego, aleatorizado	-	-
Sunitinib (N=1)	Carcinoma tímico	16,2	7,2 (IC 95% 3,4-15,2)	-	EC Fase II, abierto	6,0	-
Pazopanib (N=1)	Tumor del estroma gastrointestinal	14,5	3,4 (IC 95% 2,4-5,6)	17,8 (IC 95% 8,4-21,9)	EC Fase II, aleatorizado, abierto	3,0	5,0

SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; EC: ensayo clínico; NE: no alcanzado.



La supervivencia obtenida con trifluridina-tipiracil, tanto en SLP como SG, es muy similar en nuestra experiencia comparada con la del ensayo clínico. En el caso de palbociclib, la SLP también es similar a la de los ensayos clínicos, no pudiéndose comparar la SG al no disponer todavía de datos maduros.

En el caso de cabozantinib, los pacientes aún no han progresado después de una mediana de 14 meses de seguimiento, por lo que aún no pueden realizarse comparaciones.

Con crizotinib se han obtenido resultados muy dispares con los del estudio de cohortes publicado, a pesar de tratarse de pacientes jóvenes y con buen estado funcional, uno de ellos en primera línea de tratamiento. Uno de ellos falleció a la semana de iniciar el tratamiento y el otro progresó a los 4 meses, recibiendo tratamiento con lorlatinib actualmente.

Respecto a los pacientes tratados con cobimetinib, uno de ellos progresó pasando a inmunoterapia con nivolumab y el otro continúa tratamiento combinado con vemurafenib.

De los pacientes con nintedanib, dos continúan tratamiento y otro falleció, siendo los datos aún inmaduros para poder estimar comparaciones.

Si analizamos los resultados en conjunto para el total de los pacientes, la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) obtenida en nuestros pacientes es de 2,8 meses (IC 95% 0,8-4,8) y la mediana de supervivencia global (SG) de 8 meses (IC 95% 3,4-12,5).

Respecto a la seguridad del tratamiento, el 26% de los pacientes (nueve en total) requirieron reducción de dosis debido a toxicidad del tratamiento, asociados a cinco medicamentos (cabozantinib, nintedanib, sunitinib, regorafenib y trifluridina-tipiracil). Regorafenib es el fármaco que más reacciones adversas provocó. La reacción adversa más observada fue la astenia (33%) seguido del síndrome mano-pie (22%). Las reacciones adversas que requirieron reducción de dosis se muestran en la tabla 3. En ningún caso se suspendió un tratamiento debido a efectos adversos.

Se encontraron trece interacciones, que afectaron a 15 pacientes (44,4% del total) de las que solo dos fueron categoría X (evitar): palbociclib-metamizol (en dos pacientes, 5,8%), cobimetinib-carbamazepina (1 paciente 2,9%) y dos categoría D (considerar modificación de tratamiento): cobimetinib-bromazepam y pazopanib-escitalopram (un paciente cada una). El resto de interacciones fueron de categoría C (7 interacciones en 8 pacientes) y de categoría B (dos interacciones en dos pacientes).

En el caso de las interacciones con categoría X, se recomendó sustituir metamizol por otro analgésico que no interaccionaba con palbociclib y en el paciente en tratamiento con cobimetinib, se recomendó seguimiento estrecho de los niveles de carbamazepina en sangre, al ser un tratamiento necesario para las crisis epilépticas.

## Discusión

Teniendo en cuenta el número de pacientes para los que se solicitó un tratamiento en situaciones especiales, y los que finalmente recibieron el tratamiento, vemos que el 22% de los mismos no llegaron a recibirlo debido en la mayoría de los casos al paso a cuidados paliativos o fallecimiento. Esto indica que gran parte de los pacientes para los que se solicita tratamiento se encuentran en el final de la vida o en un contexto paliativo.

Sin embargo, en líneas generales, los pacientes que recibieron tratamiento con ANEO en situaciones especiales fueron pacientes jóvenes y la mayoría con buen estado funcional.

Si analizamos en global los datos de supervivencia, la mediana de supervivencia libre de progresión casi alcanzó los 3 meses, mientras que la supervivencia global fue de 8 meses. Esto nos proporciona una idea de la supervivencia esperable en pacientes que recibieron tratamiento en un contexto de enfermedad avanzada como el de nuestros pacientes, aunque estos resultados deben interpretarse con precaución debido a la heterogeneidad de las patologías. Nuestros resultados de supervivencia se aproximan al de otros estudios españoles de uso de fármacos en situaciones especiales en oncología<sup>15</sup>, como el de Arroyo Álvarez, donde se obtuvo una supervivencia libre de progresión de 5 meses y una supervivencia global de 11 meses.

La principal limitación de este estudio es el corto periodo de seguimiento de los pacientes, que hace que parte de los datos aún sean inmaduros para el análisis, especialmente en los casos en los que se han descrito supervivencias más largas, como cobimetinib asociado a vemurafenib, o palbociclib. Otra limitación es que se ha realizado una comparación no ajustada de los resultados de los ensayos clínicos con los obtenidos en nuestros pacientes, por lo que debe interpretarse con precaución.

Trifluridina-tipiracil, es el fármaco del que más pacientes en situaciones especiales se han tratado, habiéndose producido ya la mayoría de los eventos en nuestros pacientes, con medianas de supervivencia libre de progresión y supervivencia global similar al de los ensayos clínicos. Se confirma, por tanto, en nuestros pacientes que se trata de un tratamiento con ganancias en supervivencia muy marginales, en pacientes con cáncer colorrectal muy pretratados.

Tal y como se ha descrito en otros trabajos, la astenia es el efecto adverso más observado y regorafenib fue el fármaco con el que se observaron más efectos adversos.

Como se describe en el informe de la SEFH sobre el uso de anti-neoplásicos fuera de ficha técnica<sup>2</sup>, la escasa prevalencia de algunos tumores, o bien la falta de alternativas, hace que se autoricen tratamientos con un nivel de evidencia sobre su eficacia muy bajo. En países como Italia la financiación de los tratamientos oncológicos fuera de ficha técnica en algunos casos depende de los resultados obtenidos en vida real con la terapia, especialmente cuando se carece de evidencia previa a su uso<sup>16</sup>, siguiendo un esquema de pago de resultados individualizado por paciente.

El seguimiento de los resultados de los tratamientos autorizados en situaciones especiales en nuestro centro es fundamental, pues los resultados en la práctica clínica deben emplearse para valorar la autorización de futuros tratamientos en el hospital. Asimismo, la implantación de una consulta de Atención Farmacéutica a pacientes de oncología en nuestro centro, ha permitido realizar el seguimiento de la efectividad y de la seguridad del tratamiento de forma estrecha en el paciente, evitando prolongar tratamientos inefectivos o inseguros y optimizando los recursos disponibles.

La efectividad de los tratamientos oncológicos orales en situaciones especiales en nuestro centro es similar al de la evidencia disponible en los ensayos clínicos. El impacto en la supervivencia es bajo y los efectos adversos son comunes. Es fundamental que el Servicio de Farmacia participe en

**Tabla 3.** Fármacos que requirieron reducción de dosis por reacciones adversas, descripción y frecuencia de las mismas.

Fármaco	Número de pacientes que requirieron reducción de dosis	Reacción adversa y número de pacientes
Cabozantinib (N=2)	2	Diarrea tóxica G 2(1) Síndrome mano-pie G1 y astenia G2 (1)
Nintedanib (N=3)	1	Astenia y diarrea grado 1, náuseas, úlceras orales
Regorafenib (N=2)	2	Síndrome mano-pie G2-3 (1), disnea G1 (1), náuseas G1 (1), anorexia G1 (2), disfonía G1 (1) mucositis G1 (1), xerostomía G1 (1)
Sunitinib (N=1)	1	Astenia G2, mucositis
TAS-102 (trifluridina-tipiracil) (N=14)	3	Neutropenia febril G4 (1) Neutropenia afebril G2 (2)

G: Grado.

la autorización, seguimiento farmacoterapéutico del paciente y seguimiento de los resultados con estas terapias, que deberán ser empleados para la toma de decisiones futuras.

## Financiación

Sin financiación

## Conflicto de intereses

Sin conflicto de interés.

## Bibliografía

1. Lerosé R, Musto P, Aieta M, Papa C, Tartarone A. Off-label use of anti-cancer drugs between clinical practice and research: the Italian experience. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(5):505-12.
2. González-Haba Peña E, Agustín Ferrández MJ, Mangués Bafalluy I, Alfredo López N, Fraga Fuentes MD, Marín Gil R, *et al.* Off-label use of oncology drugs: national survey results. *Farm Hosp.* 2015;39(5):275-87.
3. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C *et al.* A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol.* 2015;26(8):1547-73.
4. Vivot A, Jacot J, Zeitoun J-D, Ravaud P, Crequit P, Porcher R. Clinical benefit, price and approval characteristics of FDA-approved new drugs for treating advanced solid cancer, 2000-2015. *Ann Oncol.* 2017;28(5):1111-6.
5. Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)v4.0 [página web]. USA: Nacional Cancer Institute; 2016 [14/11/2016;15/7/2017]. Disponible en: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm)
6. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, García-Carbonero R, Mizunuma N *et al.* Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(20):1909-19.
7. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im S-A, Masuda N *et al.* Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):425-39.
8. Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A, Douillard J-Y, Orlov S, Krzakowski M *et al.* Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):143-55.
9. Shaw AT, Ou S-HI, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R *et al.* Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(21):1963-71.
10. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M *et al.* Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371(20):1867-76.
11. Thomas A, Rajan A, Berman A, Tomita Y, Brzezniak C, Lee M-J *et al.* Sunitinib in patients with chemotherapy-refractory thymoma and thymic carcinoma: an open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):177-86.
12. Mir O, Cropet C, Toulmonde M, Cesne AL, Molimard M, Bompas E *et al.* Pazopanib plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to imatinib and sunitinib (PAZOGIST): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(5):632-41.
13. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang Y-H, Bodoky G, *et al.* Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2017;389(10064):56-66.
14. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI *et al.* Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):917-27.
15. Arroyo Álvarez C, Rodríguez Pérez I, Rodríguez Mateos ME, Martínez Bautista MJ, Benítez Rodríguez E, Baena-Cañada JM. Off-label antineoplastic drugs. An effectiveness and safety study. *Farm Hosp.* 2017;41(3):382-90.
16. Messori A, Fadda V, Trippoli S. A uniform procedure for reimbursing the off-label use of antineoplastic drugs according to the value-for-money approach. *J Chemother Florence Italy.* 2011;23(2):67-70.

## Aportación a la literatura científica

En este estudio se presentan datos de efectividad y seguridad de fármacos antineoplásicos orales usados en situaciones especiales y se comparan con los resultados de la evidencia que se empleó para su autorización.

Los resultados obtenidos implican solicitud de tratamientos en contextos paliativos, con escaso impacto en la supervivencia y alta frecuencia de efectos adversos. Esta información puede servir para ayudar a la toma de decisiones en este escenario en el futuro.

**How to cite this article:**

• García-Muñoz C, Rodríguez-Quesada PP, Ferrari-Piquero JM. Use of oral antineoplastic in special situations in a third level hospital: real life results. Farm Hosp. 2018;42(1):5-9.



## ORIGINALS

Bilingual edition english/spanish

## Use of oral antineoplastic in special situations in a third level hospital: real life results

### Uso de antineoplásicos orales en situaciones especiales en un hospital de tercer nivel: resultados en la vida real

Carmen García-Muñoz, Pedro Pablo Rodríguez-Quesada, José Miguel Ferrari-Piquero

Pharmacy Service, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. Spain.

**Author of correspondence**

Carmen García-Muñoz  
Servicio de Farmacia, Hospital  
Universitario 12 de Octubre.  
Avda. Córdoba, s/n,  
28045. Madrid. España.

Correo electrónico:  
carmengarcia.m@hotmail.com

• Recibido el 26 de julio de 2017;  
• aceptado el 16 de octubre de 2017.

• DOI: 10.7399/fh.10856

**Abstract**

**Objective:** To analyse the effectiveness and safety of oral antineoplastic drugs (ANEOs) that are authorized in special situations in a third-level hospital and to compare the results obtained with the clinical evidence used for this authorization.

**Method:** Descriptive observational and retrospective study. We included all adult patients who started treatment with ANEO in special situations during the year 2016. We collected demographic, treatment-related and clinical variables (overall survival (OS), progression-free survival (PFS)). Adverse reactions and detected interactions were collected. An unadjusted comparison was made between the results of the available evidence and those of the study patients.

**Results:** 34 patients were treated, 50% were men, the median age was 58 years (38-80) and they presented ECOG 1 in 64.7%.

Most of the treated patients were diagnosed with advanced colorectal cancer, treated with trifluridine-tipiracil, followed by palbociclib in breast cancer, obtaining results similar to those of the evidence. The median PFS was 2.8 months (95% CI 0.8-4.8) and the 8-month SG (95% CI 3.4-12.5) for all patients.

26% of patients required dose reduction because of treatment toxicity. We found 13 interactions, which affected 15 patients, only two of category X.

**Conclusions:** The effectiveness of ANEO in special situations in our center is similar to that of available evidence. The impact on survival is low and adverse effects are common.

**Resumen**

**Objetivo:** Analizar la efectividad y seguridad de los antineoplásicos orales (ANEEO) autorizados en situaciones especiales en un hospital de tercer nivel y comparar los resultados obtenidos con los de la evidencia disponible empleada para autorizar el uso de estos fármacos.

**Método:** Estudio descriptivo observacional y retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes adultos que iniciaron tratamiento con ANEO en situaciones especiales durante el año 2016. Se recogieron variables demográficas, relacionadas con el tratamiento, y clínicas (supervivencia global (SG), supervivencia libre de progresión (SLP)). Se recogieron reacciones adversas e interacciones detectadas. Se realizó una comparación no ajustada entre los resultados de la evidencia disponible y los de los pacientes del estudio.

**Resultados:** Treinta y cuatro pacientes recibieron tratamiento, el 50% eran hombres, la mediana de edad fue de 58 años (38-80), y presentaron ECOG 1 el 64,7%.

La mayoría de los pacientes tratados presentaban diagnóstico de cáncer colorrectal avanzado, tratados con trifluridina-tipiracil, seguidos de palbociclib en cáncer de mama, obteniendo resultados similares a los de la evidencia. La mediana de SLP fue de 2,8 meses (IC 95% 0,8-4,8) y la SG de 8 meses (IC 95% 3,4-12,5) para todos los pacientes.

El 26% de los pacientes requirieron una reducción de la dosis debido a la toxicidad del tratamiento. Se encontraron 13 interacciones, que afectaron a 15 pacientes; solo dos de categoría X.

**Conclusiones:** La efectividad de los ANEO en situaciones especiales en nuestro centro es similar al de la evidencia disponible. El impacto en la supervivencia es bajo y los efectos adversos son comunes.

**KEYWORDS**

Oral antineoplastic; Off-label use; Compassionate use; Oncology; Drug prescriptions.

**PALABRAS CLAVE**

Antineoplásico oral; Uso fuera de ficha técnica; Uso compasivo; Oncología; Prescripción de fármacos.



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

In Spain, access to medicines in special situations (off-label use) is regulated by Royal Decree (RD) 1015/2009 dated June 19. Situations that come under this RD include the compassionate use of drugs under research, the use of medicines in situations other than authorized ones, and access to medicines not licensed in Spain. The RD states that off-label use must be exceptional, that it is typically a last resort in situations for which there is no therapeutic alternative available in Spain, and in chronic or severely debilitating diseases or those considered to threaten the life of the patient. The compassionate use of drugs under research and access to unlicensed medicines in Spain requires prior approval by the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS), whereas the use of medicines under situations other than authorized ones requires local approval according to the protocol established by each hospital.

Worldwide, some 20% of drugs are used off-label, and this percentage is higher in specific populations such as pediatric and oncological patients<sup>1</sup>. Reasons for the frequent off-label use of drugs in oncology patients include the wide variety of cancer subtypes, difficulties in enrolling patients in clinical trials, the rapid diffusion of the preliminary results of drug trials, and delays in the approval of new drugs by regulatory agencies.

In 2015, the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH) published a survey on the use of off-label drugs for oncohematology patients in Spanish hospitals. The survey clearly showed that the main factor influencing the authorization-prescription process of these drugs is the available evidence. However, a lower level of evidence is usually accepted in cases in which there are no therapeutic alternatives, or in patients with low-prevalence tumors<sup>2</sup>. There is growing interest in assessing the anticipated clinical benefit of anticancer drugs<sup>3</sup> driven by the need to optimize increasingly limited resources and provide the safest and most effective cancer therapy at the lowest possible cost. A recent study showed that a large number of anticancer drugs authorized in recent years by regulatory agencies did not provide clear clinical benefit, and that there was no relationship between the price of these drugs and their benefit to patients and society<sup>4</sup>. In addition, clinical trials typically select patients with better functional status or with specific characteristics, which calls into question their external validity.

The off-label use of drugs in oncology patients is typically based on limited evidence or on the acceptance of high costs, and thus a better understanding is required of the effects of these drugs in clinical practice.

The objective of this study was to assess the effectiveness and safety of the off-label use of oral anticancer drugs (ANEQ) for cancer patients in a tertiary hospital, and to compare the results with the available evidence used to authorize the prescription of these drugs.

## Method

Descriptive, observational, retrospective study. The study included all adult patients attending the Medical Oncology Service who began treatment with off-label ANEQ in 2016. Patients were followed up until June 2017. Patient follow-up time was defined as the time from start of treatment to death or to the end of follow-up.

Data on the patients treated, indications, and prescribed drugs were obtained from the database of drugs in special situations recorded by the drug information center of the pharmacy department. Clinical variables were obtained from the electronic medical records (HP-HCIS®) of the hospital, and doses and duration of treatments were obtained using FARHOS® outpatient electronic assisted prescription software.

Independent variables were demographic (age, sex, functional status of the patient), treatment-related (indications, number of previous treatment lines, treatment start date, dose, schedule, change of dose or protocol, reason for change, presence of drug-drug interactions, interaction category, treatment end date), and clinical (date of disease progression, date of death). Dependent variables were survival and treatment toxicity. Overall survival (OS) was defined as the time from the start of treatment in a special situation to all-cause death or last contact with the patient.

Progression-free survival (PFS) was defined as the time from the start of treatment in a special situation to disease progression.

Toxicity was classified into several categories according to pathophysiology, anatomy, and severity using the Common Terminology Criteria for Adverse Events V3.0 (CTCAE)<sup>5</sup>. The only adverse reactions recorded were those that caused dose modification or treatment discontinuation.

Detected interactions between ANEQ and other home medications were obtained from the pharmaceutical care service and classified according to the categories defined by Lexicomp® based on the severity of the interaction (A = no known interaction, B = no action needed, C = monitor therapy, D = consider therapy modification, X = avoid combination).

In our hospital, all off-label use of drugs needs the approval of the medical management team before the start of treatment. Although authorization for the compassionate use of a drug under research is the responsibility of the AEMPS, the request for the drug is always made with the approval of the medical management team in compliance with RD 1015/2009. Before authorizing the off-label use of a drug, the medical management team hospital liaises with the pharmacy department regarding the available evidence on its use in this special situation. The pharmacist at the drug information center provides a report on the efficacy, safety, and cost of treatment in this situation.

Evidence on the use of the requested drugs in special situations was obtained from a literature search of PubMed.

An unadjusted comparison was made between the results of the available evidence and the results of the study participants.

We calculated the median and range of the quantitative variables and the frequency distribution of the qualitative variables. Kaplan-Meier survival analysis was used to analyze survival variables. Statistical analysis was performed using the IBM SPSS Statistics® software package version 20.

## Results

During 2016, treatment with off-label ANEQ was requested for 44 patients, of whom 10 (22.7%) did not receive treatment due to disease progression and transfer to palliative care (n = 5), change of hospital (n = 2), enrollment in a clinical trial (n = 1), or death (n = 2). Of the 34 patients who received treatment, 50% were male and median age at start of treatment was 58 years (range, 38-80 years). The majority of the patients had grade 1 performance status as assessed using the Eastern Cooperative Oncology Group scale.

Table 1 shows the distribution of treatments and pathologies, as well as the characteristics of the patients.

Most of the treated patients had a diagnosis of advanced colorectal cancer and had received multiple treatment lines. At the time of the study they were receiving combination therapy with trifluridine-tipiracil.

Regarding the type of special situation, 5 of the 9 drugs requested were for compassionate use. These drugs are not yet marketed in Spain but can be purchased through the Use of Medications in Special Situations portal of the AEMPS for indications authorized in other countries by their regulatory agencies.

The other drugs used are marketed in Spain, but were used for an indication not included in their Summary of Product Characteristics.

Regarding the effectiveness of the treatments, Table 2 shows survival results compared with the clinical evidence used for the authorization of treatment<sup>6-14</sup>.

The PFS and OS rates obtained with trifluridine-tipiracil were similar in our study and in clinical trials. In the case of palbociclib, the PFS rate in our study was also similar to that in clinical trials; however, the OS rates cannot yet be compared because the data are still immature.

In the case of treatment with cabozantinib, there had been no change in PFS after a median of 14 months of follow-up, so comparisons cannot yet be made.

There were marked differences between the results of crizotinib use in our study and those of published cohort studies, even though the 2 patients receiving this drug in our study were relatively young and with good functional status, one of whom was receiving first-line treatment. One patient died within a week of starting treatment, and the disease

**Table 1.** Treatments and Diseases Treated in Special Situations. Characteristics of the Patients.

Drug	Indication	Number of patients by sex		Median age (y) and range	Functional status and number of patients	Median number of previous lines of treatment (range)	Time (y) from diagnosis to start of treatment (range)	Type of use in special situations
		Women	Men					
Cabozantinib	Advanced kidney cancer	1	1	51 (45-61)	ECOG 1 (2)	3.5 (3-4)	8.8 (1.8-15.8)	Compassionate use
Cobimetinib	Advanced or metastatic melanoma	1	1	54 (52-56)	ECOG 0 (1) ECOG 1 (1)	0	1.6 (1.2-2.1)	Compassionate use
Crizotinib	Adenocarcinoma of the lung ROS-1 (+)	0	2	53	ECOG 1 (2)	0.5 (0-1)	4 (1-7)	Off-label use
Nintedanib	Metastatic non-small cell lung cancer	1	2	58 (52-71)	ECOG 1 (3)	2 (1-2)	1 (0-2)	Compassionate use (marketed in Spain for another indication)
Palbociclib	Metastatic breast cancer RH (+) HER-2 (-)	7	-	57 (42-66)	ECOG 0 (2) ECOG 1 (4) ECOG 3 (1)	6 (4-18)	7 (3-24)	Compassionate use
Pazopanib	Gastrointestinal stromal tumor	1	0	51	ECOG 1	3	1	Off-label use
Regorafenib	Hepatocellular carcinoma	0	2	55 (53-58)	ECOG 0 (1) ECOG 1 (1)	1	4.5 (4-5)	Off-label use
Sunitinib	Thymic carcinoma	0	1	45	ECOG 0	12	9	Off-label use
TAS-102 (trifluridine-tipiracil)	Metastatic colorectal cancer	8	6	60.5 (38-80)	ECOG 0 (6) ECOG 1 (8)	3.5 (2-5)	3 (1-14)	Compassionate use

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

**Table 2.** Efficacy Results Obtained in Clinical Trials and Those Obtained in our Experience at the Hospital.

Date of Analysis, June 2017.

Drug	Disease	Median follow-up time of patients in hospital (mo)	Clinical trials		Type of clinical trial on which the authorization was based	Hospital	
			Median PFS (mo)	Median OS (mo)		Median PFS (mo)	Median OS (mo)
TAS-102 (trifluridine-tipiracil) (N = 14)	Metastatic colorectal cancer	9.1	2.0 (95% CI, 1.9-2.1)	7.1 (95% CI, 6.5-7.8)	CT Phase III, double-blind, randomized	1.8 (95% CI, 1.7-2.0)	7.0 (95% CI, 5.3-8.6)
Palbociclib (N = 7)	Metastatic breast cancer RH+ and HER2-	11.4	9.5 (95% CI, 9.2-11.0)	-	CT Phase III, double-blind, randomized	9.1 (95% CI, 0-19.6)	14 (95% CI, 7.5-20.0)
Cabozantinib (N = 2)	Advanced kidney cancer	14	7.4 (95% CI, 5.6-9.1)	21.4 (95% CI, 18.7-NR)	CT Phase III, open, randomized	-	-
Cobimetinib (N = 2)	Advanced or metastatic melanoma	8	12.3 (95% CI, 9.5-13.4)	22.3 (95% CI, 20.3-NE)	CT Phase III, double-blind, randomized	7.1 (95% CI, 0-16.3)	8.5 (95% CI, 0.8-16.1)
Crizotinib (N = 2)	Adenocarcinoma of the lung ROS-1+	10	19.2 (95% CI, 14.4-NR)	-	CT phase I expansion study, cohort of 50 patients	2.0 (95% CI, 0-4.0)	5.5 (95% CI, 0-11.7)
Nintedanib (N = 3)	Metastatic non-small cell lung cancer	11.4	3.4 (95% CI, 2.9-3.9)	10.9 (95% CI, 8.5-12.6)	CT Phase III, double-blind, randomized	4.4 (95% CI, 2.9-5.9)	5.0 (95% CI, 3.4-6.6)
Regorafenib (N = 2)	Hepatocellular carcinoma	14	3.1 (95% CI, 2.8-4.2)	10.6 (95% CI, 9.1-12.1)	CT Phase III, double-blind, randomized	-	-
Sunitinib (N = 1)	Thymic carcinoma	16.2	7.2 (95% CI, 3.4-15.2)	-	CT Phase II, open	6.0	-
Pazopanib (N = 1)	Gastrointestinal stromal tumor	14.5	3.4 (95% CI, 2.4-5.6)	17.8 (95% CI, 8.4-21.9)	CT Phase II, randomized, open	3.0	5.0

CT, clinical trial; NR, not reached; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

progressed after 4 months in the other patient, who is currently under treatment with lorlatinib.

Of the 2 patients treated with cobimetinib, 1 was changed to immunotherapy with nivolumab, and the other continued treatment combined with vemurafenib.

Of the 3 patients treated nintedanib, 2 continued treatment and the other died. Comparisons cannot be made because the data are still immature.

For all patients, median PFS was 2.8 months (95% confidence interval [CI], 0.8-4.8) and median OS was 8 months (95% CI, 3.4-12.5).

Regarding treatment safety, 26% of the patients (n = 9) required dose reduction due to treatment toxicity associated with 5 of the drugs (cabozantinib, nintedanib, sunitinib, regorafenib, and trifluridine-tipiracil). Regorafenib was associated with the majority of adverse reactions. The most common of these was asthenia (33%) followed by hand-foot syndrome (22%). Table 3 shows the adverse reactions requiring dose reductions. No treatment was discontinued because of its adverse effects.

We observed 13 drug-drug interactions, which affected 15 patients (44.4% of the total). Only 2 interactions were category X (avoid combination): these were palbociclib-metamizole (in 2 patients, 5.8%) and cobimetinib-carbamazepine (1 patient, 2.9%). Two interactions were category D (consider therapy modification): cobimetinib-bromazepam (1 patient) and pazopanib-escitalopram (1 patient). The remaining drug-drug interactions were category C (7 interactions in 8 patients) and category B (2 interactions in 2 patients).

In the case of category X interactions, it was recommended to replace metamizole with another analgesic that did not interact with palbociclib. In the patient receiving cobimetinib-carbamazepine, close monitoring of blood carbamazepine levels was recommended because the drug was needed to control epileptic seizures.

## Discussion

A comparison of the number of patients for whom treatment in special situations was requested and the number who received treatment shows that 22% did not start the treatment, which was generally due to transfer to palliative care or death. Thus, a large percentage of these patients were at end of life or receiving palliative care.

However, in general, the patients receiving off-label ANEO were young and most of them had good functional status.

Median PFS was almost 3 months, whereas OS was 8 months. These results are indicative of anticipated survival times in patients with advanced disease who receive treatment, like the study patients, although these results should be interpreted with caution due to the heterogeneity of the diseases. The survival results are similar to those of other Spanish studies on the off-label use of drugs in oncology<sup>15</sup>, such as the study conducted by Arroyo Alvarez *et al.*, which reported a median PFS of 5 months and a median OS of 11 months.

The main limitation of the present study is the short follow-up period; thus, some of the data are still too immature for their analysis, especially in cases in which longer survival times have been described, such as those observed with cobimetinib associated with vemurafenib or palbociclib. Another

limitation is that the comparison of the results obtained from clinical trials and those obtained in our study was not adjusted and should be interpreted with caution.

In our study, trifluridine-tipiracil was the most commonly used off-label drug, and was associated with the greatest number of adverse events in our patients, with a median PFS and median OS similar to those of clinical trials. Thus, the data show that this treatment provides very marginal survival gains in patients with heavily pretreated colorectal cancer.

As described in other studies, asthenia was the most common adverse event, and regorafenib was associated with the greatest range of adverse events.

As noted in the SEFH report on the off-label use of anticancer drugs<sup>2</sup>, the low prevalence of some tumors or the lack of alternatives can lead to the authorization of treatments with a very low level of evidence on their effectiveness. In countries such as Italy, the reimbursement of off-label anticancer drugs in some cases depends on the results of therapy in real life, especially when there is a lack of evidence prior to its use<sup>16</sup>, following an individualized payment-by-results approach for each patient.

Follow-up of the results of off-label drug use in our hospital is vitally important because the results of their use in clinical practice should be used to assess the authorization of future treatments at the hospital. Likewise, the implementation of a pharmaceutical care service for cancer patients at our hospital has allowed us to closely monitor the effectiveness and safety of such treatments in each patient, thus preventing the prolongation of ineffective or unsafe treatments and allowing us to optimize the available resources.

The effectiveness of off-label ANEO in our hospital is similar to the evidence available from clinical trials. Their impact on survival is limited and adverse effects are common. The pharmacy department should participate in the authorization process, pharmacotherapy follow-up of the patient, and follow-up of the results of these therapies. This information should be taken into account in future decision making.

## Funding

No funding

## Conflict of interests

No conflict of interests.

## Contribution to the scientific literature

This study presents data on the effectiveness and safety of oral anticancer drugs used in special situations (off-label use), and compares the results with the evidence used for their authorization.

In the setting of palliative treatment, the results show that these drugs have little impact on survival and have a high rate of adverse effects. This information may be of assistance in future decision-making in this type of setting in the future.

**Table 3.** Drugs That Needed Dose Reduction Due to Adverse Reactions. Description and Frequency of Adverse Reactions.

Drug	Number of patients requiring dose reduction	Adverse reaction and number of patients
Cabozantinib (N = 2)	2	Toxic diarrhea G2 (1) Hand-foot syndrome G1 and asthenia G2 (1)
Nintedanib (N = 3)	1	Asthenia and diarrhea G1, nausea, oral ulcers
Regorafenib (N = 2)	2	Hand-foot syndrome G2-3 (1), dyspnea G1 (1), nausea G1 (1), anorexia G1 (2), dysphonia G1 (1) mucositis G1 (1), xerostomia G1 (1)
Sunitinib (N = 1)	1	Asthenia G2, mucositis
TAS-102 (trifluridine-tipiracil) (N = 14)	3	Febrile neutropenia G4 (1) Non-febrile neutropenia G2 (2)

G, Grade.

## References

1. Lerosé R, Musto P, Aieta M, Papa C, Tartarone A. Off-label use of anti-cancer drugs between clinical practice and research: the Italian experience. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(5):505-12.
2. González-Haba Peña E, Agustín Ferrández MJ, Mangués Bafalluy I, Alfredo López N, Fraga Fuentes MD, Marín Gil R, *et al*. Off-label use of oncology drugs: national survey results. *Farm Hosp*. 2015;39(5):275-87.
3. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C *et al*. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol*. 2015;26(8):1547-73.
4. Vivot A, Jacot J, Zeitoun J-D, Ravaud P, Crequit P, Porcher R. Clinical benefit, price and approval characteristics of FDA-approved new drugs for treating advanced solid cancer, 2000-2015. *Ann Oncol*. 2017;28(5):1111-6.
5. Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)v4.0 [página web]. USA: Nacional Cancer Institute; 2016 [14/11/2016;15/7/2017]. Disponible en: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm)
6. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, García-Carbonero R, Mizunuma N *et al*. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(20):1909-19.
7. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im S-A, Masuda N *et al*. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):425-39.
8. Reck M, Kaiser R, Møllergaard A, Douillard J-Y, Orlov S, Krzakowski M *et al*. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(2):143-55.
9. Shaw AT, Ou S-HI, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R *et al*. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(21):1963-71.
10. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M *et al*. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371(20):1867-76.
11. Thomas A, Rajan A, Berman A, Tomita Y, Brzezniak C, Lee MJ *et al*. Sunitinib in patients with chemotherapy-refractory thymoma and thymic carcinoma: an open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):177-86.
12. Mir O, Cropet C, Toulmonde M, Cesne AL, Molimard M, Bompas E *et al*. Pazopanib plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to imatinib and sunitinib (PAZOGIST): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(5):632-41.
13. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang Y-H, Bodoky G, *et al*. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2017;389(10064):56-66.
14. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI *et al*. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):917-27.
15. Arroyo Álvarez C, Rodríguez Pérez I, Rodríguez Mateos ME, Martínez Bautista MJ, Benítez Rodríguez E, Baena-Cañada JM. Off-label antineoplastic drugs. An effectiveness and safety study. *Farm Hosp*. 2017;41(3):382-90.
16. Messori A, Fadda V, Trippoli S. A uniform procedure for reimbursing the off-label use of antineoplastic drugs according to the value-for-money approach. *J Chemother Florence Italy*. 2011;23(2):67-70.

**Cómo citar este artículo:**

- Díaz-Carrasco MS, Almanchel-Rivadeneira M, Tomás-Luiz A, Pelegrín-Montesinos S, Ramírez-Roig C, Fernández-Ávila JJ. Estudio observacional sobre interacciones farmacológicas en pacientes oncológicos ingresados. Farm Hosp. 2018;42(1):10-15.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

## Estudio observacional sobre interacciones farmacológicas en pacientes oncológicos ingresados

### Observational study of drug-drug interactions in oncological inpatients

María Sacramento Díaz-Carrasco<sup>1</sup>, Miguel Almanchel-Rivadeneira<sup>1</sup>, Aina Tomás-Luiz<sup>2</sup>, Sandra Pelegrín-Montesinos<sup>2</sup>, Cristina Ramírez-Roig<sup>1</sup>, Juan José Fernández-Ávila<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. <sup>2</sup>Universidad de Murcia, Murcia, España.

**Autor para correspondencia**

María Sacramento Díaz Carrasco  
Ctra. Madrid-Cartagena, s/n, 30120,  
El Palmar, Murcia. España.

Correo electrónico:  
msacramento.diaz@carm.es

Recibido el 27 de julio de 2017;  
aceptado el 8 de septiembre de 2017.

DOI: 10.7399/fh.10857

#### Resumen

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de potenciales interacciones clínicamente relevantes en pacientes oncológicos adultos ingresados, mediante una base de datos de uso habitual, así como describir las interacciones más frecuentes.

**Método:** Estudio observacional, transversal, descriptivo, que incluye pacientes ingresados a cargo del Servicio de Oncología de un hospital de referencia. Se recopiló todas las prescripciones dos veces por semana durante un periodo de un mes. Se analizaron mediante la base de datos Lexicomp®, registrando todas las interacciones clasificadas con un nivel de riesgo C, D o X.

**Resultados:** Se detectaron un total de 1.850 interacciones farmacológicas en 218 tratamientos. La prevalencia de tratamientos con al menos una interacción clínicamente relevante fue de un 95%, siendo del 94,5% para las de nivel C y del 26,1% para los niveles D y X. Los analgésicos opioides, antipsicóticos (butirofenonas), benzodiazepinas, pirazolonas, glucocorticoides y heparinas fueron los fármacos más comúnmente involucrados en las interacciones detectadas, mientras que las interacciones con antineoplásicos fueron mínimas, destacando las relacionadas con paclitaxel y entre metamizol y diversos antineoplásicos.

**Conclusiones:** La prevalencia de tratamientos con interacciones farmacológicas clínicamente relevantes fue muy elevada, destacando el elevado porcentaje de riesgo X. Por la frecuencia de aparición y potencial gravedad destacan el uso concomitante de fármacos depresores del sistema nervioso central con riesgo de depresión respiratoria, el riesgo de aparición de síntomas anticolinérgicos cuando se combinan morfina o haloperidol con butilscopolamina, bromuro de ipratropio o dexclorfeniramina, así como las múltiples interacciones que implican al metamizol.

#### Abstract

**Objective:** To determine the prevalence of potential clinically relevant drug-drug interactions in adult oncological inpatients, as well as to describe the most frequent interactions. A standard database was used.

**Method:** An observational, transversal, and descriptive study including patients admitted to the Oncology Service of a reference hospital. All prescriptions were collected twice a week during a month. They were analysed using Lexicomp® database, recording all interactions classified with a level of risk: C, D or X.

**Results:** A total of 1850 drug-drug interactions were detected in 218 treatments. The prevalence of treatments with at least one clinically relevant interaction was 95%, being 94.5% for those at level C and 26.1% for levels D and X. The drugs most commonly involved in the interactions detected were opioid analgesics, antipsychotics (butyrophenones), benzodiazepines, pyrazolones, glucocorticoids and heparins, whereas interactions with antineoplastics were minimal, highlighting those related to paclitaxel and between metamizole and various antineoplastics.

**Conclusions:** The prevalence of clinically relevant drug-drug interactions rate was very high, highlighting the high risk percentage of them related to level of risk X. Due to the frequency of onset and potential severity, highlighted the concomitant use of central nervous system depressants drugs with risk of respiratory depression, the risk of onset of anticholinergic symptoms when combining morphine or haloperidol with butylscopolamine, ipratropium bromide or dexchlorpheniramine and the multiple interactions involving metamizole.

#### PALABRAS CLAVE

Agentes antineoplásicos; Interacciones farmacológicas; Adulto; Hospitalizado; Oncológico.

#### KEYWORDS

Antineoplastic agent; Drug interaction; Adult; Inpatient; Oncological.



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.



## Introducción

En la actualidad, el problema de las interacciones farmacológicas (IF) ha cobrado un interés creciente ya que, tanto el número de fármacos disponibles como la expectativa de vida de la población general, son cada vez mayores, originándose múltiples situaciones en las que aumenta el riesgo de aparición de efectos adversos como consecuencia de alguna IF, o bien la disminución o aumento de actividad causado por la interacción, compromete o incrementa la efectividad del tratamiento. Es fundamental la identificación, prevención y tratamiento de las IF, centrando los esfuerzos en aquellas consideradas clínicamente relevantes<sup>1,2</sup>.

Se han realizado múltiples estudios sobre IF, tanto en el ámbito hospitalario como de atención primaria, describiendo, entre otros hallazgos, frecuencias de aparición de IF en torno al 40% de los pacientes<sup>3,5</sup>, 14% de IF asociadas a RAM<sup>4</sup>, 10% de ingresos hospitalarios por RAM debidas a IF<sup>6</sup> o un 6% de acontecimientos mortales asociados a IF<sup>7</sup>.

Los pacientes oncológicos son especialmente susceptibles de presentar IF, pues reciben antineoplásicos asociados con tratamientos de soporte, junto a otros fármacos para tratar comorbilidades y síndromes relacionados con el tumor, tales como el dolor y la depresión<sup>8,9</sup>. Además, suelen recibir medicamentos de estrecho margen terapéutico a lo que se suma el deterioro orgánico, que acompaña tanto a la patología de base en sí misma como al proceso de envejecimiento, y repercute en los procesos de metabolización y excreción renal de los fármacos. Muchos de los efectos derivados de las interacciones medicamentosas en oncohematología no se reconocen como tales porque se encuentran enmascaradas por algunos síntomas de la propia patología o bien porque se superponen con la toxicidad inherente al tratamiento<sup>8</sup>.

En pacientes oncohematológicos, varios estudios realizados en escenarios clínicos diversos, han descrito la epidemiología de las IF potenciales, con resultados dispares<sup>10-15</sup>. Así, Riechelmann y cols. han descrito frecuencias de IF entre el 27-63% de los pacientes, siendo un 69-88% moderadas o severas e implicando con más frecuencia a los tratamientos de soporte o para las comorbilidades<sup>10,12</sup>. Tavakoli y cols.<sup>13</sup> describen menor prevalencia de IF en pacientes oncológicos (31,1%), frente a los hematológicos (54,1%), mientras que Hadjibabaie y cols.<sup>15</sup>, observan un 62,9% de prevalencia en población hematológica adulta y pediátrica.

En estudios previos realizados en nuestro entorno, en tratamientos de pacientes oncohematológicos ingresados, tanto adultos como pediátricos, se han observado prevalencias de IF potenciales muy variables (32,6-81,0%) dependiendo de la población y la base de datos utilizada<sup>16,17</sup>. Los fármacos implicados con mayor frecuencia han sido depresores del SNC, antieméticos, inmunosupresores y antifúngicos azólicos, entre otros. La falta de concordancia entre distintas bases de datos es otra dificultad adicional a la hora de identificar y valorar posibles IF<sup>18</sup>.

El conocimiento y el manejo adecuado de las interacciones medicamentosas pueden mejorar la seguridad y efectividad de los tratamientos. Los estudios realizados en este campo presentan metodologías dispares, por lo que la incidencia de interacciones, su gravedad y las estrategias de reducción de riesgos están poco definidas<sup>9</sup>. Además, el perfil de interacciones puede variar en diversos ámbitos, en función de las prácticas habituales de prescripción, por lo que conocer el perfil de interacciones en el entorno de trabajo puede facilitar programas de actuación para minimizarlas. Por todo ello, se planteó el presente estudio cuyos objetivos fueron determinar la prevalencia de interacciones potenciales clínicamente relevantes en pacientes oncológicos adultos ingresados, mediante una base de datos de uso habitual, y describir las interacciones más frecuentes encontradas.

## Métodos

Se realizó un estudio observacional, transversal, descriptivo, sobre interacciones farmacológicas potenciales detectadas en los tratamientos médicos de pacientes oncológicos ingresados. Se incluyeron todos los tratamientos de pacientes adultos ingresados a cargo del Servicio de Oncología, de un hospital clínico universitario de 860 camas.

El periodo de estudio fueron cuatro semanas (15 de febrero-14 de marzo del 2016), durante las cuales se recopilaban los tratamientos médicos completos dos días a la semana, lunes y miércoles, excepto festivos, en cuyo caso se recogieron las prescripciones activas el siguiente día laboral. La estimación inicial fue de 25-30 tratamientos diarios lo que suponía aproximadamente 200-240 tratamientos totales para analizar.

Los datos demográficos y clínicos se obtuvieron del programa de prescripción electrónica (Silicon<sup>®</sup>) y de la historia clínica electrónica (Selene<sup>®</sup>), recogiendo: edad, sexo, comorbilidades del paciente y localización tumoral.

Se seleccionó para el estudio la base de datos Lexi-Interact<sup>®</sup>/Lexi-comp<sup>®19</sup> ([online]), la cual cumple con los criterios mínimos establecidos por Rodríguez-Terol y cols., siendo una base de datos internacional, con posibilidad de acceso, conocida por los profesionales sanitarios y referenciada en distintos trabajos<sup>20</sup>.

Cada medicamento prescrito se registró, y posteriormente se evaluó, por su principio activo. Para aquellos medicamentos formados por la combinación de dos o más principios activos, se consideró cada uno de ellos por separado. Los principios activos se clasificaron por grupo terapéutico según la clasificación ATC (anatómica-terapéutica-química) de medicamentos hasta el subgrupo químico.

Para cada tratamiento se registró el número total de fármacos prescritos, desglosando el número de fármacos antineoplásicos y no antineoplásicos. Se definió como fármaco o agente antineoplásico aquel destinado a tratar la enfermedad oncológica maligna, independientemente de su mecanismo de acción.

Cada día del estudio se consideró a todos los pacientes que constaban en el censo como nuevos, de acuerdo con la metodología previamente descrita por Smithburger y cols.<sup>21</sup> y adaptada por Fernández de Palencia y cols.<sup>16,17</sup>. Se cotejaron todas las líneas de prescripción del tratamiento en la base de datos Lexi-comp<sup>®</sup> y se registraron todas las interacciones farmacológicas detectadas por pares, indicando el grado de severidad y el grado de evidencia asignados por la base de datos, el mecanismo de la interacción, la descripción del efecto potencial y si la pareja de fármacos que interaccionaban eran antineoplásicos entre sí o antineoplásicos con el resto de medicación o medicación general entre sí. Los principios activos no incluidos en esta base de datos fueron excluidos del análisis descriptivo.

Se registraron todas las interacciones potenciales clasificadas por la base de datos con un nivel de riesgo C, D o X, independientemente del nivel de severidad así como de evidencia o documentación (Tabla 1), considerándolas clínicamente relevantes<sup>19</sup>. Tanto el nivel de severidad como el nivel de evidencia o documentación hacen referencia a cada pareja de interacción farmacológica estudiada individualmente.

Se realizó un análisis descriptivo de los datos demográficos y clínicos, así como de los medicamentos prescritos con mayor frecuencia en los tratamientos estudiados y las 20 interacciones farmacológicas más prevalentes detectadas por la base de datos. Para ello, se utilizó el programa informático SPSS 20.0 para Windows<sup>®</sup>. Los resultados se expresaron en términos de media y desviación estándar para variables continuas y aquellos que mostraron una distribución normal tras aplicar la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables que no mostraron una distribución normal se representaron como la mediana y rango intercuartílico (percentil 25-percentil 75). Los resultados de las variables cualitativas se expresaron como frecuencia absoluta y frecuencia relativa en porcentajes.

Para realizar el análisis epidemiológico de las interacciones farmacológicas, se determinó la prevalencia de los tratamientos que tenían algún tipo de interacción (totales y por niveles de riesgo):

## Resultados

Se analizaron un total de 218 tratamientos médicos, considerando cada uno de ellos como un paciente, cuyas características principales fueron las siguientes: 61,5% varones, edad media de 63,4 ± 14,6 años; la mayoría de los pacientes eran pluripatológicos, siendo la comorbilidad más prevalente la hipertensión arterial, presentándose en un 35,3% de los casos, seguida de diabetes mellitus tipo II en un 26,1% y dislipemia en un 20,2%. La localización tumoral más frecuente fue pulmón (21,1%), seguido de colorrectal (14,6%) y mama (9,2%).

La mediana de fármacos analizados por tratamiento fue de 9 (6-12). Se prescribieron en total 2.069 medicamentos, de los cuales solo 27 fueron fármacos antineoplásicos. El 84,9% de los tratamientos estaban compuestos por 5 o más medicamentos. Los 20 fármacos prescritos con mayor frecuencia (71,2% del total) se recogen en la tabla 2.

Los fármacos antineoplásicos más frecuentes fueron fluorouracilo (n = 5) y etoposido (n = 4), seguidos de carboplatino (n = 3) y cisplatino (n =

**Tabla 1.** Niveles de evidencia, severidad y riesgo definidos en Lexicomp®.

Nivel de severidad:
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Leve:</b> Los efectos son considerados tolerables en la mayoría de los casos, sin necesidad de una intervención médica.</li> <li><b>Moderado:</b> Sería necesaria la intervención médica para tratar los efectos ocasionados.</li> <li><b>Grave:</b> Los efectos provocados por la IF pueden ocasionar la hospitalización, el fracaso terapéutico, lesiones permanentes o incluso la muerte.</li> </ul>
Nivel de evidencia o documentación:
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Excelente:</b> Documentada en múltiples estudios controlados (p. ej., ensayos clínicos-EC-aleatorizados). No existe evidencia contradictoria o esta es anecdótica.</li> <li><b>Buena:</b> Documentada en al menos un EC controlado o se trata de una interacción plausible, apoyada por evidencia significativas de estudios no controlados. La evidencia de interacción supera ampliamente a la evidencia en contra.</li> <li><b>Escasa:</b> Interacción plausible en base a la farmacología del agente, cumpliendo uno de los siguientes criterios:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>Comunicado en: uno o más casos clínicos o series, estudios retrospectivos, estudios piloto, datos de seguimiento de seguridad, otras fuentes no definitivas científicamente.</li> <li>Documentado/ estudiado pero solo descrito en la ficha técnica.</li> <li>Interacción plausible pero con resultados contradictorios.</li> <li>Interacción anticipada en base a las características farmacocinéticas/ farmacodinámicas y/o datos <i>in vitro</i> o en animales.</li> </ul> </li> <li><b>Pobre:</b> Interacción potencial, cumpliendo alguno de los siguientes criterios:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>Caso único reportado con un mecanismo de base cuestionable.</li> <li>Teórico sin apoyo con datos clínicos.</li> <li>La evidencia de no interacción supera ampliamente a la evidencia a favor.</li> </ul> </li> </ul>
Nivel de riesgo:
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>C:</b> <i>Monitorizar el tratamiento.</i> Los beneficios suelen superar los riesgos asociados al uso concomitante de ambos fármacos. Se recomienda un plan de monitorización o seguimiento del paciente para determinar posibles efectos negativos. Puede ser necesario un ajuste de dosis de uno o ambos fármacos.</li> <li><b>D:</b> <i>Considerar la modificación del tratamiento.</i> Valorar para cada paciente la relación beneficio/riesgo. Puede precisarse monitorización estrecha del paciente, cambios empíricos de dosis o elección de un agente alternativo.</li> <li><b>X:</b> <i>Evitar combinación.</i> Los riesgos asociados al uso combinado superan generalmente los beneficios. Contraindicado.</li> </ul>

= 2); otros antineoplásicos se prescribieron en una sola ocasión durante el estudio: docetaxel, paclitaxel, gemcitabina, metotrexato, bevacizumab, cetuximab y exemestano.

De los 218 tratamientos médicos analizados tan solo 11 (5%) no tuvieron ninguna IF. En los 207 tratamientos restantes se encontraron un total de 1.850 IF potenciales agrupadas en 378 parejas de fármacos. La mediana de IF por tratamiento (respecto al total) fue de 6 (3-12). De todas las IF detectadas, 1675 se clasificaron de nivel C (90,5%), 95 de nivel D (5,1%) y 80 de nivel X (4,3%).

Las 20 parejas de IF más frecuentemente detectadas respecto al total (37,2%), están recogidas en la tabla 3 donde se muestran en orden decreciente de frecuencia de aparición, junto al porcentaje, el nivel de riesgo, el de severidad y el de evidencia, el mecanismo de acción y la descripción del efecto potencial.

Los fármacos involucrados en IF potenciales con mayor frecuencia fueron los analgésicos opioides, antipsicóticos (especialmente butirofenonas), benzodiazepinas, pirazolonas, seguidos de glucocorticoides y heparinas.

**Tabla 2.** Veinte fármacos más frecuentes prescritos en pacientes oncológicos.

Principio activo	n	Porcentaje	ATC
OMEPRAZOL	182	8,81	A02BC
PARACETAMOL	162	7,83	N02BE
MORFINA	136	6,57	N02AA
ENOXAPARINA	132	6,38	B01AB
LORAZEPAM	112	5,41	N05BA
METAMIZOL MAGNÉSICO	108	5,22	N02BB
DEXAMETASONA	107	5,17	H02AB
HALOPERIDOL	88	4,25	N05AD
METOCLOPRAMIDA	87	4,21	A03FA
MIDAZOLAM	50	2,42	N05CD
INSULINA GLULISINA	49	2,37	A10AB
INSULINA GLARGINA	40	1,93	A10AE
LACTULOSA	33	1,59	A06AD
LEVOFLOXACINO	31	1,49	J01MA
IPRATROPIO BROMURO	31	1,49	R01AX
METILPREDNISOLONA	29	1,40	D07AA
PIPERACILINA+TAZOBACTAM	27	1,30	J01CR
NISTATINA	24	1,16	A01AB
AMLODIPINO	24	1,16	C08CA
BUTILESCOPOLAMINA BROMURO	23	1,11	A03BB

De las 1.850 IF detectadas, tan solo en diez entran en juego los antineoplásicos, siendo exclusivamente una de ellas antineoplásicos entre sí (paclitaxel con carboplatino) (Tabla 4). El paclitaxel es el que más interacciones presentó con fármacos no antineoplásicos, en concreto con nebivolol, atorvastatina y doxazosina.

Otras IF relevantes, aparte de las reflejadas en las tablas 3 y 4, incluyen:

**Nivel X:** Combinaciones de haloperidol con bromuro de tiotropio (riesgo de síntomas anticolinérgicos) y domperidona (prolongación intervalo QT); ipratropio asociado a butilescopolamina o dexclorfeniramina (síndrome anticolinérgico); linezolid asociado a morfina (aumento toxicidad de morfina) o metamizol (mayor riesgo de mielosupresión); metoclopramida más quetiapina (aumento de toxicidad del antipsicótico) y clopidogrel asociado a omeprazol (disminución del efecto del primero).

**Nivel D (entre otras):** Asociaciones de metoclopramida con desvenlafaxina, paroxetina, sertralina y amitriptilina; haloperidol combinado con levofloxacino, ondansetron, paroxetina y zolpidem; metamizol asociado a aspirina, furosemida, torasemida y paroxetina.

El mecanismo de interacción predominante entre las 20 IF más prevalentes fue el farmacodinámico (70%) mientras que el farmacocinético se presentó en el 15%.

La prevalencia de tratamientos con al menos una IF clínicamente relevante fue del 95%, siendo del 94,5% para las IF de nivel C y del 26,1% tanto para las de nivel D como nivel X.

## Discusión

Este estudio observacional proporciona datos adicionales sobre la epidemiología y gravedad potencial de las interacciones farmacológicas en los pacientes oncológicos ingresados, destacando una elevadísima prevalencia (95% interacciones totales, 26,1% interacciones de nivel X).

La comparación de los resultados con otros estudios resulta difícil por las diferentes metodologías y escenarios analizados. En la literatura científica se encuentran estudios sobre interacciones farmacológicas en pacientes oncológicos adultos, tanto en el ámbito hospitalario como ambulatorio. El problema radica en que los escenarios clínicos no son comparables entre sí y reflejan situaciones concretas: pacientes ingresados que no reciben

**Tabla 3.** Interacciones farmacológicas detectadas más frecuentes. Niveles de riesgo, severidad y evidencia. Descripción y mecanismo.

Pareja de IF	Riesgo	Severidad	Evidencia	Frec	%	Mecanismo	Descripción
Enoxaparina-Metamizol Magnésico	C	2	2	70	3,8	2	Aumento del efecto anticoagulante
Haloperidol-Morfina	C	2	2	69	3,7	1	Aumento del efecto depresor de los opioides sobre el SNC
Lorazepam-Morfina	C	2	3	62	3,3	2	Aumento del efecto depresor de los opioides sobre el SNC
Dexametasona-Metamizol Magnésico	C	2	2	59	3,2	1	Riesgo aumentado de úlcera gastrointestinal
Midazolam-Morfina	C	2	3	49	2,6	2	Aumento del efecto depresor de los opioides sobre el SNC
Haloperidol-Metamizol Magnésico	C	2	2	38	2,1	0	Aumento del efecto adverso/ tóxico de haloperidol; somnolencia, confusión
Haloperidol-Metoclopramida	X	3	2	34	1,8	2	Riesgo aumentado de síndrome neuroléptico maligno y reacciones extrapiramidales.
Insulina Glargina-Insulina Glulisina	C	2	2	33	1,8	2	Riesgo aumentado de hipoglucemia
Haloperidol-Midazolam	C	2	3	33	1,8	2	Aumento del efecto adverso/tóxico de otros depresores del SNC
Haloperidol-Lorazepam	C	2	3	33	1,8	2	Aumento del efecto adverso/tóxico de otros depresores del SNC
Dexametasona-Insulina Glulisina	C	2	2	32	1,7	0	Disminución del efecto antidiabético
Dexametasona-Insulina Glargina	C	2	2	27	1,5	0	Disminución del efecto antidiabético
Morfina-Butilescopolamina Bromuro	C	2	2	24	1,3	1	Aumento del efecto de depresión de los opioides sobre el SNC
Haloperidol-Butilescopolamina Bromuro	C	2	3	21	1,1	2	Riesgo aumentado de síndrome anticolinérgico Aumento del efecto adverso/tóxico de otros depresores del SNC
Lorazepam-Midazolam	C	2	3	19	1,0	2	Aumento del efecto adverso/tóxico de otros depresores del SNC
Midazolam-Butilescopolamina Bromuro	C	2	3	19	1,0	2	Aumento del efecto adverso/tóxico de otros depresores del SNC
Ipratropio Bromuro-Morfina	C	2	2	18	1,0	2	Aumento del efecto adverso/tóxico de los opioides
Fentanilo-Morfina	C	3	2	16	0,9	2	Aumento del efecto de depresión de los opioides sobre el SNC
Dexclorfeniramina-Morfina	C	2	2	16	0,9	2	Aumento del efecto de depresión de los opioides sobre el SNC
Haloperidol-Ipratropio Bromuro	X	3	2	16	0,9	2	Riesgo aumentado de síndrome anticolinérgico

Escala de severidad: 1: Leve; 2: Moderado; 3: Grave

Escala de evidencia: 1: Pobre; 2: Escasa; 3: Buena, 4: Excelente

Mecanismo de acción: 0: Desconocido, 1: Farmacocinético; 2: Farmacodinámico; 3: Farmacocinético y Farmacodinámico.

quimioterapia<sup>12</sup>, o que sí la reciben<sup>13</sup>, o que reciben exclusivamente tratamiento paliativo de soporte<sup>10</sup>; pacientes ambulatorios en tratamiento con quimioterapia estándar<sup>11,14</sup> o con antineoplásicos orales<sup>22,23</sup>. A diferencia de estos estudios, el presente estudio refleja la situación habitual de los pacientes oncológicos ingresados, al margen del motivo de ingreso en el hospital y el tratamiento administrado.

La metodología utilizada también difiere entre autores. En el presente estudio, se considera cada nuevo tratamiento como un paciente distinto. Esta metodología, basada en la descrita previamente por Smithburger y cols.<sup>21</sup> y Fernández de Palencia y cols.<sup>16,17,24</sup>, difiere de la mayoría de estudios publicados en población oncológica, que analizan de forma global el tratamiento y aportan el dato de IF referido a pacientes evaluados.

Otro aspecto relevante que influye en los resultados es la base de datos utilizada. Fernández de Palencia y cols. estudiaron previamente la aparición de interacciones potenciales en el mismo escenario y con

la misma metodología del presente estudio, pero utilizando otras bases de datos de interacciones, en concreto Micromedex® (MMX) y Drug Interaction Facts® (DIF)<sup>17</sup>. Estos autores detectan diferencias significativas entre ambas bases de datos en cuanto a la prevalencia de tratamientos con IF: por la base de datos MMX la prevalencia fue del 81%, mientras que por DIF fue solo del 32,6%<sup>17</sup>. Cabe destacar que, para la misma población y escenario, utilizando la base de datos Lexicomp® la prevalencia observada fue del 95%, superior a las descritas previamente. Esta prevalencia también fue superior a la observada en pacientes hematológicos adultos (74,1% con MMX y 56,8% utilizando DIF)<sup>24</sup> y especialmente en población pediátrica oncohematológica (44,7% MMX, 51,3% DIF)<sup>16</sup>.

La mayoría de las IF detectadas se produjeron entre fármacos de soporte y los destinados al tratamiento de las comorbilidades, con una baja implicación de los antineoplásicos (< 1%). En este resultado influye el contexto del estudio, con baja utilización de antineoplásicos durante el ingreso

**Tabla 4.** Interacciones farmacológicas más frecuentes en las que está implicado un antineoplásico. Niveles de riesgo, severidad y evidencia. Descripción y mecanismo.

Pareja de IF	Riesgo	Severidad	Evidencia	Frec	Mecanismo	Descripción
Cisplatino-Metamizol Magnésico	X	3	3	1	2	Dipirona puede aumentar los efectos adversos / tóxicos de los agentes mielosupresores; especialmente, el riesgo de agranulocitosis y pancitopenia
Docetaxel-Metamizol Magnésico	X	3	3	1	2	Dipirona puede aumentar los efectos adversos / tóxicos de los agentes mielosupresores; especialmente, el riesgo de agranulocitosis y pancitopenia
Gemcitabina-Metamizol Magnésico	X	3	3	1	2	Dipirona puede aumentar los efectos adversos / tóxicos de los agentes mielosupresores; especialmente, el riesgo de agranulocitosis y pancitopenia
Fluorouracilo-Metamizol Magnésico	X	3	3	1	2	Dipirona puede aumentar los efectos adversos / tóxicos de los agentes mielosupresores; especialmente, el riesgo de agranulocitosis y pancitopenia
Carboplatino-Paclitaxel	D	3	3	1	3	Los compuestos derivados del platino pueden aumentar el efecto mielosupresor de los derivados de taxano.
Paclitaxel-Atorvastatina	C	2	3	1	1	Los inhibidores de la glicoproteína-P / ABCB1 pueden aumentar la concentración sérica de los sustratos de glicoproteína-p / ABCB1 y mejorar la distribución de estos sustratos en células / tejidos / órganos específicos donde la glicoproteína-P está presente en grandes cantidades (por ejemplo, cerebro, linfocitos T, testículos, etc.)
Paclitaxel-Doxazosina	C	2	3	1	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto de los agentes asociados a la hipotensión
Paclitaxel- Nebivolol	C	2	3	1	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto de los agentes asociados a la hipotensión
Etoposido-Fosaprepitant	C	2	4	1	1	Fosaprepitant puede aumentar la concentración sérica de los sustratos del CYP3A4
Metotrexato-Omeprazol	C	2	3	1	0	Los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar la concentración sérica de metotrexato

Escala de severidad: 1: Leve; 2: Moderado; 3: Grave

Escala de evidencia: 1: Pobre; 2: Escasa; 3: Buena, 4: Excelente

Mecanismo de acción: 0: Desconocido, 1: Farmacocinético; 2: Farmacodinámico; 3: Farmacocinético y Farmacodinámico.

de los pacientes y una población compuesta principalmente por pacientes ingresados por complicaciones derivadas de la enfermedad o su tratamiento, o bien en situación terminal. No obstante, se ha descrito previamente una tendencia similar, incluso en contextos de utilización de tratamiento activo<sup>11,14</sup>; así, Riechelmann y cols.<sup>11</sup>, por ejemplo, describen alrededor del 13% de interacciones en las que se involucran los fármacos antineoplásicos frente al 87% con no antineoplásicos.

El perfil de prescripciones coincide con el descrito previamente en la misma población, con semejanzas tanto en los fármacos más prescritos como en el número de fármacos por tratamiento (9 presente estudio, 11 en el de Fernández de Palencia<sup>17</sup>). Sin embargo, el perfil de interacciones varía bastante según la base de datos utilizada, habiéndose descrito nula concordancia con las bases de datos MMX y DIF<sup>18</sup>.

Realizando una comparación global de las IF detectadas en este estudio, por la base de datos Lexicomp®, frente a las bases de datos utilizadas en los estudios de Fernández de Palencia, Micromedex® y Drug Interaction Facts<sup>17</sup>, se observa:

- Con la base de datos MMX es con la que más concordancia se ha encontrado en cuanto a las IF más prevalentes, coincidiendo en la descripción de interacciones de benzodiazepinas con opioides, si bien Lexicomp®, en el momento de este análisis, clasifica estas IF como nivel C, severidad moderada, y MMX las considera más severas, clasificándolas como graves. Sí coinciden en la detección de la IF entre haloperidol y metoclopramida, asociación que consideran contraindicada ambas bases de datos. La prevalencia descrita con esta base de datos (81%), también es más similar a la observada con Lexicomp®. Por ambas

bases el mecanismo mayoritario de la IF detectadas es el farmacodinámico (63-70%).

- Por el contrario, frente a la base de datos DIF, la diferencia de prevalencia es notable (32,6%) y existe poca coincidencia en las IF detectadas con mayor frecuencia. El mecanismo predominante en las IF detectadas por esta base de datos es el farmacocinético (48,3%).
- Una diferencia notable al usar Lexicomp® es la aparición de varias IF frecuentes en las que está implicado el metamizol. Ni la base de datos MMX, ni DIF, incluyen este fármaco, no comercializado en EE. UU. Su inclusión es importante ya que es ampliamente utilizado en nuestro medio y ha podido contribuir a la mayor prevalencia de IF detectada en el presente estudio. Cabe destacar las IF entre metamizol y los diversos agentes antineoplásicos empleados durante el estudio. Esta IF se clasifica como nivel X por el incremento en el riesgo de aplasia medular y agranulocitosis, por lo que debería considerarse el uso de analgésicos alternativos durante el tratamiento activo.

En general, caben destacar las IF potenciales entre fármacos depresores del SNC, por su efecto sinérgico; el incremento en el riesgo de síndrome anticolinérgico por asociación de ipratropio o tiotropio con haloperidol, butilescopolamina o dexclorfeniramina; el aumento relevante del riesgo de toxicidad por antipsicóticos y antidepressivos al asociarlos a metoclopramida; así como las múltiples interacciones de metamizol.

Con respecto a estudios previos en población hematológica y pediátrica (oncohematología infantil), difiere el perfil de las IF descritas con mayor frecuencia, como también difiere el perfil de fármacos más prescritos, des-

taando el mayor uso de agentes inmunosupresores y antifúngicos azólicos que fueron a su vez los fármacos implicados con mayor frecuencia en interacciones potenciales<sup>16,24</sup>.

Los resultados del estudio ahondan en la dificultad para valorar las IF en la práctica clínica, en cuanto a gravedad potencial y repercusión en la terapia, así como en la necesidad de usar y comparar distintas bases de datos para la toma de decisiones. La prevalencia de tratamientos con interacciones farmacológicas clínicamente relevantes fue muy elevada, destacando el 26% de riesgo X.

Por la frecuencia de aparición y gravedad potencial destacan el uso concomitante de fármacos depresores del SNC con riesgo de depresión respiratoria, el riesgo de aparición de síntomas anticolinérgicos cuando se combinan morfina o haloperidol con butilscopolamina, bromuro de ipratropio o dexclorfeniramina y las múltiples interacciones que implican al metamazol.

## Bibliografía

- Amariles P, Giraldo NA, Faus MJ. Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. *Med Clin*. 2007;129(1):27-35.
- Reimche L, Forster AJ, van Walraven C. Incidence and contributors to potential drug-drug interactions in hospitalized patients. *J Clin Pharmacol*. 2011;51:1043-50.
- López Vázquez P, Rodríguez Moreno C, Durán Parrondo C, Tato Herrero F, Rodríguez López I, Lado Lado FL. Interacciones entre medicamentos prescritos al alta en un Servicio de Medicina Interna. *An Med Interna*. 2005;22:69-75.
- Ibáñez A, Alcalá M, García J, Puche E. Interacciones medicamentosas en pacientes de un Servicio de Medicina Interna. *Farm Hosp*. 2008;32(5):293-7.
- Iniesta-Navalón C, Urbieto-Sanz E, Gascón-Cánovas JJ. Análisis de las interacciones medicamentosas asociadas a la farmacoterapia domiciliaria en pacientes ancianos hospitalizados. *Rev Clin Esp*. 2011;211(7):344-51.
- Martín MT, Codina C, Tusei M, Carné X, Nogué S, Ribas J. Problemas relacionados con la medicación como causa del ingreso hospitalario. *Med Clin*. 2002;118:205-10.
- Kelly WN. Can the frequency and risks of fatal adverse drug events be determined? *Pharmacotherapy*. 2001;21:521-7.
- Riechelmann RP, Del Giglio A. Drug interactions in oncology: how common are they? *Ann Oncol*. 2009;20:1907-12.
- Saylor MS, Smetana RF. Potential for drug-drug interactions in treating cancer-related nausea and distress. *J Oncol Pharm Pract*. 2011;17(4):403-8.
- Riechelmann RP, Zimmermann C, Chin SN, Wang L, O'Carroll A, Zarinehbab F, et al. Potential drug interactions in cancer patients receiving palliative care exclusively. *J Pain Symptom Manage*. 2008;35:535-43.
- Riechelmann RP, Tannock IF, Wang L, Saad ED, Taback NA, Krzyzanowska MK. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:592-600.
- Riechelmann RP, Moreira F, Smaletz O, Saad ED. Potential for drug interactions in hospitalized cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2005;56: 286-90.
- Tavakoli-Ardakani M, Kazemian K, Salamzadeh J, Mehdizadeh M. Potential of drug interactions among hospitalized cancer patients in a developing country. *Iran J Pharm Res*. 2013;12(Suppl.):175-82.
- Bayraktar-Ekincioglu A, Demirkan K, Keskin B, Aslantas O, Ozdemir E. Potential drug interactions and side effects in an outpatient oncology clinic: a retrospective descriptive study. *Eur J Hosp Pharm*. 2014;21:216-21.
- Hadjibabaie M, Badri S, Ataei S, Moslehi AH, Karimzadeh I, Ghavamzadeh A. Potential drug-drug interactions at a referral hematology-oncology ward in Iran: a cross-sectional study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;71:1619-27.
- Fernández de Palencia Espinosa MA, Díaz Carrasco MS, Fuster Soler JL, Ruíz Merino G, de la Rubia Nieto MA, Espuny Miró A. Pharmacoepidemiological study of drug-drug interactions in onco-hematological pediatric patients. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(6):1160-9.
- Fernández de Palencia Espinosa MA, Díaz Carrasco MS, Alonso Romero JL, de la Rubia Nieto A, Espuny Miró A. Potential drug-drug interactions in oncological adult inpatients at a Spanish hospital: epidemiology and risk factors. *Int J Clin Pharm*. 2015;37:1021-7.
- Fernandez de Palencia Espinosa MA, Espuny Miró A, Díaz Carrasco MS. Consistency among two drug interaction compendia in onco-haematological inpatients. *European Journal of Clinical Pharmacy*. 2016;18(2):90-7.
- Lexi-Interact® Online [Internet]. [Citado 15/06/2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/crslq/interact/frameset.jsp>.
- Rodríguez-Terol A, Caraballo MO, Palma D, Santos-Ramos B, Molina T, Desongles T, et al. Quality of interaction database management systems. *Farm Hosp*. 2009;33(3):134-46.
- Smithburger PL, Kane-Gill SL, Seybert AL. Drug-drug interactions in the medical intensive care unit: an assessment of frequency, severity and the medications involved. *Int J Pharm Pract*. 2012;20:402-8.
- Voll ML, Yap KD, Terpstra WE, Crul M. Potential drug-drug interactions between anti-cancer agents and community pharmacy dispensed drugs. *Pharm World Sci*. 2010;32:575-80.
- Van Leeuwen RWF, Brundel DHS, Neef C, Van Gelder T, Mathijssen RHJ, Burger DM, et al. Prevalence of potential drug-drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. *Br J Cancer*. 2013;108:1071-8.
- Fernández de Palencia Espinosa MA, Díaz Carrasco MS, Sánchez Salinas A, de la Rubia Nieto A, Espuny Miró A. Potential drug-drug interactions in hospitalised haematological patients. *J Oncol Pharm Pract*. 2016. DOI: 10.1177/1078155216664201

## Aportación a la literatura científica

El presente estudio aporta datos adicionales sobre la epidemiología y gravedad potencial de las interacciones farmacológicas en los pacientes oncológicos ingresados, ahondando en la dificultad para valorar las interacciones en la práctica clínica, en cuanto a gravedad potencial y repercusión en la terapia, así como en la necesidad de usar y comparar distintas bases de datos para la toma de decisiones.

## Financiación

Sin financiación

## Conflicto de intereses

Sin conflictos de interés.

**How to cite this article:**

- Díaz-Carrasco MS, Almanchel-Rivadeneira M, Tomás-Luiz A,
- Pelegrín-Montesinos S, Ramírez-Roig C, Fernández-Ávila JJ.
- Observational study of drug-drug interactions in oncological inpatients.
- Farm Hosp. 2018;42(1):10-15.



ORIGINALS

Bilingual edition english/spanish

## Observational study of drug-drug interactions in oncological inpatients

### Estudio observacional sobre interacciones farmacológicas en pacientes oncológicos ingresados

María Sacramento Díaz-Carrasco<sup>1</sup>, Miguel Almanchel-Rivadeneira<sup>1</sup>, Aina Tomás-Luiz<sup>2</sup>, Sandra Pelegrín-Montesinos<sup>2</sup>, Cristina Ramírez-Roig<sup>1</sup>, Juan José Fernández-Ávila<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. <sup>2</sup>Universidad de Murcia, Murcia, Spain.

**Author of correspondence**

María Sacramento Díaz Carrasco  
Ctra. Madrid-Cartagena, s/n, 30120,  
El Palmar, Murcia. España.

Correo electrónico:  
msacramento.diaz@carm.es

Recibido el 27 de julio de 2017;  
aceptado el 8 de septiembre de 2017.  
DOI: 10.7399/fh.10857

#### Abstract

**Objective:** To determine the prevalence of potential clinically relevant drug-drug interactions in adult oncological inpatients, as well as to describe the most frequent interactions. A standard database was used.

**Method:** An observational, transversal, and descriptive study including patients admitted to the Oncology Service of a reference hospital. All prescriptions were collected twice a week during a month. They were analysed using Lexicomp® database, recording all interactions classified with a level of risk: C, D or X.

**Results:** A total of 1850 drug-drug interactions were detected in 218 treatments. The prevalence of treatments with at least one clinically relevant interaction was 95%, being 94.5% for those at level C and 26.1% for levels D and X. The drugs most commonly involved in the interactions detected were opioid analgesics, antipsychotics (butyrophenones), benzodiazepines, pyrazolones, glucocorticoids and heparins, whereas interactions with antineoplastics were minimal, highlighting those related to paclitaxel and between metamazole and various antineoplastics.

**Conclusions:** The prevalence of clinically relevant drug-drug interactions rate was very high, highlighting the high risk percentage of them related to level of risk X. Due to the frequency of onset and potential severity, highlighted the concomitant use of central nervous system depressants drugs with risk of respiratory depression, the risk of onset of anticholinergic symptoms when combining morphine or haloperidol with butylscopolamine, ipratropium bromide or dexchlorpheniramine and the multiple interactions involving metamazole.

#### Resumen

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de potenciales interacciones clínicamente relevantes en pacientes oncológicos adultos ingresados, mediante una base de datos de uso habitual, así como describir las interacciones más frecuentes.

**Método:** Estudio observacional, transversal, descriptivo, que incluye pacientes ingresados a cargo del Servicio de Oncología de un hospital de referencia. Se recopilaron todas las prescripciones dos veces por semana durante un periodo de un mes. Se analizaron mediante la base de datos Lexicomp®, registrando todas las interacciones clasificadas con un nivel de riesgo C, D o X.

**Resultados:** Se detectaron un total de 1.850 interacciones farmacológicas en 218 tratamientos. La prevalencia de tratamientos con al menos una interacción clínicamente relevante fue de un 95%, siendo del 94,5% para las de nivel C y del 26,1% para los niveles D y X. Los analgésicos opioides, antipsicóticos (butirofenonas), benzodiazepinas, pirazolonas, glucocorticoides y heparinas fueron los fármacos más comúnmente involucrados en las interacciones detectadas, mientras que las interacciones con antineoplásicos fueron mínimas, destacando las relacionadas con paclitaxel y entre metamazol y diversos antineoplásicos.

**Conclusiones:** La prevalencia de tratamientos con interacciones farmacológicas clínicamente relevantes fue muy elevada, destacando el elevado porcentaje de riesgo X. Por la frecuencia de aparición y potencial gravedad destacan el uso concomitante de fármacos depresores del sistema nervioso central con riesgo de depresión respiratoria, el riesgo de aparición de síntomas anticolinérgicos cuando se combinan morfina o haloperidol con butilescolamina, bromuro de ipratropio o dexclorfeniramina, así como las múltiples interacciones que implican al metamazol.

#### KEYWORDS

Antineoplastic agent; Drug interaction; Adult; Inpatient; Oncological.

#### PALABRAS CLAVE

Agentes antineoplásicos; Interacciones farmacológicas; Adulto; Hospitalizado; Oncológico.



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

Drug-on-drug interactions (DDI) are becoming increasingly relevant, due to the growing variety of drugs available and the increased life expectancy of the general population. There is a higher risk of onset of adverse effects caused by DDIs, and of decreases or increases in drug activity caused by interactions, which could compromise or increase the effectiveness of treatment. It is crucial to identify, prevent, and treat DDIs, particularly those considered clinically relevant<sup>1,2</sup>.

Several studies on DDIs have already been conducted in hospital settings and in primary care. Among other findings, these studies have described DDI onset in approximately 40% of patients<sup>3,5</sup>, DDIs associated with adverse drug reactions (ADRs<sup>4</sup>) (14%), hospital admissions for ADRs due to DDIs<sup>6</sup> (10%), and fatal events associated with DDIs<sup>7</sup> (6%).

The risk of DDIs is particularly high in oncological patients because they receive antineoplastic agents with supportive treatment, in combination with other drugs to treat comorbidities and cancer-related syndromes, such as pain and depression<sup>8,9</sup>. Moreover, they usually receive drugs with a narrow therapeutic index, and experience organic deterioration due to the underlying pathology and ageing. Such deterioration may affect drug metabolism and renal excretion. In the setting of onco-hematology, many of the effects of DDIs are not recognized as such, either because they are masked by the symptoms of the pathology, or because they overlap with the inherent toxicity of the treatment<sup>8</sup>.

Studies have investigated the epidemiology of potential DDIs in onco-hematological patients in diverse clinical settings and have obtained disparate results<sup>10-15</sup>. Riechelmann *et al.* described DDI rates of 27% to 63%, of which 69% to 88% were moderate or severe. The most common DDIs involved supportive treatment or treatment for comorbidities<sup>10-12</sup>. Tavakoli *et al.*<sup>13</sup> reported a lower prevalence of DDIs in cancer patients (31.1%) than in hematologic patients (54.1%), whereas Hadjibabaie *et al.*<sup>15</sup> found a prevalence of 62.9% in the adult and pediatric hematologic population.

Previous studies conducted in Spain show that the prevalence of potential DDIs (32.6%-81.0%) in adult and pediatric onco-hematological inpatients strongly varies according to the population and database used<sup>16,17</sup>. The drugs most often involved in DDIs included CNS depressants, antiemetics, immunosuppressants, and azole antifungals. The lack of agreement between different databases is an additional challenge when identifying and evaluating possible DDIs<sup>8</sup>.

Knowledge and the proper management of drug interactions can improve the safety and effectiveness of treatments. The studies conducted in this field have used different methodologies. Therefore, there is a lack of clear definitions of the incidence of interactions, their severity, and risk reduction strategies<sup>9</sup>. In addition, interaction profiles can vary according to the standard prescribing practices used in different settings. Therefore, effective action plans to minimize DDIs can be developed by identifying the interaction profiles in the work setting. Using a well-known database, the aim of this study was to determine the prevalence of clinically relevant potential DDIs in adult oncology inpatients, and to describe the most common interactions.

## Methods

We conducted an observational cross-sectional descriptive study of potential drug interactions detected during the medical treatment of oncological inpatients. The study included all treatments received by adult patients admitted to the Oncology Service in an 860-bed university clinical hospital.

The study period was 4 weeks (February 15-March 14, 2016). All medical treatments were recorded twice a week (Monday and Wednesday), except during holidays, in which case active prescriptions were recorded the next working day. The number of treatments per day was initially estimated to be 25 to 30, comprising a total of 200 to 240 treatments for analysis.

E-prescribing software (Silicon<sup>®</sup>) and the electronic medical record (Sele-ne<sup>®</sup>) were used to collect demographic and clinical data: age, sex, patient comorbidities, and tumor location.

The Lexi-Interact<sup>®</sup>/Lexicomp<sup>®</sup><sup>19</sup> ([online]) database was used in this study, as it meets the minimum criteria established by Rodríguez-Terol *et al.* It is a publicly accessible international database, which is well-known to health professionals and has been cited in different studies<sup>20</sup>.

Each prescribed medication was recorded according to its active ingredient and subsequently evaluated. If a drug contained 2 or more active

ingredients, each active ingredient was separately evaluated. The anatomical-therapeutic-chemical (ATC) classification of drugs was used to classify active ingredients, including the chemical subgroup, into therapeutic groups.

We recorded the total number of drugs prescribed for each treatment, disaggregating the number of antineoplastic and non-antineoplastic drugs. Antineoplastic agents or drugs were defined as those used for the treatment of malignant cancer, regardless of its mechanism of action.

In line with the methodology previously described by Smithburger *et al.*<sup>21</sup> and adapted by Fernández de Palencia *et al.*<sup>16,17</sup>, all patients in the census were considered to be new patients for each day of the study. All prescription lines were checked in the Lexicomp<sup>®</sup> database and all drug interactions detected were recorded in pairs, indicating the degree of severity and level of evidence assigned by the database, the mechanism of interaction, the description of the potential effect, and whether the interacting drug pair were both anti-neoplastic agents, an anti-neoplastic with other medication, or both were general medications. Any active ingredients not included in the database were excluded from the descriptive analysis.

All potential interactions classified by the database with a level of risk C, D, or X were considered clinically relevant, regardless of their degree of severity and level of evidence or documentation (Table 1)<sup>9</sup>. The degree of severity and level of evidence or documentation refers to each pair of interacting drugs studied individually.

A descriptive analysis was conducted of the demographic and clinical data, the drugs most commonly prescribed in the analyzed treatments, and the 20 most prevalent drug interactions detected by the database. The analysis was conducted using the SPSS 20.0 software package for Windows<sup>®</sup>. Continuous variables and variables that showed a normal distribution after applying the Kolmogorov-Smirnov test are expressed as mean and standard deviation. Variables that did not show a normal distribution are expressed as median and interquartile range (25th percentile-75th percentile). Qualitative variables are expressed as absolute frequency and relative frequency in percentages.

The epidemiological characteristics of drug interactions were analyzed by determining the prevalence of treatments that involved some type of interaction (total and by level of risk):

## Results

We analyzed 218 medical treatments, each of which was considered as a patient, whose main characteristics were: 61.5% males, mean age of 63.4 ± 14.6 years; Most of the patients were pluripatólogicos, being the most prevalent comorbidity hypertension, presenting in a 35.3% of the cases, followed by diabetes mellitus type II in 26.1% and dyslipidemia in 20.2%. The most frequent tumour location was lung (21.1%), followed by colorectal (14.6%) and breast (9.2%).

The median number of drugs tested per treatment was 9 (6-12). A total of 2069 drugs were prescribed, of which 27 were anti-neoplastics. In total, 84.9% of the treatments were composed of 5 or more drugs. Table 2 shows the 20 most commonly prescribed drugs (71.2% of the total).

The most commonly used antineoplastic drugs were fluorouracil (n = 5) and etoposide (n = 4), followed by carboplatin (n = 3) and cisplatin (n = 2); other antineoplastic agents were prescribed once each during the study period: docetaxel, paclitaxel, gemcitabine, methotrexate, bevacizumab, cetuximab, and exemestane.

Of the 218 medical treatments analyzed, only 11 (5.0%) did not involve DDIs. Of the remaining 207 treatments, there were 1850 potential DDIs, which were grouped into 378 drug pairs. The median number of DDIs per treatment relative to the total was 6 (3-12). Of all DDIs detected, 1675 were classified as level of risk C (90.5%), 95 as level D (5.1%) and 80 as level X (4.3%).

Table 3 shows the 20 pairs of DDIs most commonly detected in relation to the total (37.2%). They are shown in descending order of onset frequency, percentage, level of risk, degree of severity, level of evidence, the mechanism of action, and the description of the potential effect.

The drugs most commonly involved in DDIs were opioid analgesics, antipsychotics (especially butyrophenones), benzodiazepines, pyrazolones, followed by glucocorticoids and heparins.

Of the 1850 DDIs detected, only 10 DDIs involved antineoplastics, and only 1 DDI involved a pair of antineoplastics (paclitaxel and carboplatin) (see Table 4). Paclitaxel was the drug most commonly associated with inte-

**Table 1.** Levels of evidence, severity, and risk defined in Lexicomp®.

Severity Rating:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Minor:</b> The effects of interaction would be considered tolerable in most cases and need no medical intervention.</li> <li>• <b>Moderate:</b> The effects of interaction may need medical interventions.</li> <li>• <b>Major:</b> The effects of interaction may result in death, hospitalization, permanent injury or therapeutic failure.</li> </ul>
Reliability Rating:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Excellent:</b> Documented in multiple well-controlled investigations (eg, randomized controlled trials [RCTs]). Contradictory evidence is anecdotal or nonexistent.</li> <li>• <b>Good:</b> Documented in at least one well-controlled investigation (eg, RCT) or a plausible interaction with significant supporting evidence from non-RCTs. Evidence of an interaction greatly outweighs evidence of no interaction.</li> <li>• <b>Fair:</b> Plausible interaction based on the known pharmacology of the agents, meeting one of the following criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Not formally studied but reported in one or more of: case studies/series; retrospective reviews; pilot investigations with low sample size or control of extraneous variables; safety monitoring data; drug labeling; other similar, scientifically nondefinitive sources.</li> <li>– Studied/documentated but only described in drug labeling.</li> <li>– Plausible interaction where studies or cases have yielded inconsistent results.</li> <li>– Predicted interaction based on known PK/PD properties and/or animal/in vitro data.</li> </ul> </li> <li>• <b>Poor:</b> Potential interaction meeting one or more of the following criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>– A single case report with questionable mechanistic basis.</li> <li>– Theoretical without sound mechanistic or clinical support.</li> <li>– Evidence of no interaction greatly outweighs evidence supporting an interaction.</li> </ul> </li> </ul>
Risk Rating:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>C: Monitor Therapy.</b> The benefits of concomitant use of these two medications usually outweigh the risks. An appropriate monitoring plan should be implemented to identify potential negative effects. Dosage adjustments of one or both agents may be needed in a minority of patients.</li> <li>• <b>D: Consider Therapy Modification.</b> A patient-specific assessment must be conducted to determine whether the benefits of concomitant therapy outweigh the risks. Specific actions must be taken in order to realize the benefits and/or minimize the toxicity resulting from concomitant use of the agents. These actions may include aggressive monitoring, empiric dosage changes, choosing alternative agents.</li> <li>• <b>X: Avoid combination.</b> The risks associated with concomitant use of these agents usually outweigh the benefits. These agents are generally considered contraindicated.</li> </ul>

ractions with non-antineoplastic drugs, specifically with nebulolol, atorvastatin, and doxazosin.

In addition to the DDIs shown in tables 3 and 4, other relevant DDIs include: *Level X:* Haloperidol combined with tiotropium bromide (risk of anticholinergic symptoms) or domperidone (QT interval prolongation); ipratropium with butylscopolamine or dexchlorpheniramine (anticholinergic syndrome); linezolid with morphine (increased morphine toxicity) or metamizole (increased risk of myelosuppression); metoclopramide with quetiapine (increased antipsychotic toxicity); and clopidogrel with omeprazole (decreased effect of clopidogrel).

*Level D (among others):* Metoclopramide combined with desvenlafaxine, paroxetine, sertraline, or amitriptyline; haloperidol with levofloxacin, ondansetron, paroxetine, or zolpidem; metamizole with aspirin, furosemide, torasemide, or paroxetine.

The main mechanisms of interaction in the 20 most prevalent DDIs were pharmacodynamic factors (70.0%), followed by pharmacokinetic factors (15.0%).

**Table 2.** The 20 drugs most commonly prescribed to cancer patients.

Active ingredient	N	Percentage	Atc code
OMEPRAZOLE	182	8.81	A02BC
PARACETAMOL	162	7.83	N02BE
MORPHINE	136	6.57	N02AA
EXOXAPARIN	132	6.38	B01AB
LORAZEPAM	112	5.41	N05BA
MAGNESIUM METAMIZOL	108	5.22	N02BB
DEXAMETHASONE	107	5.17	H02AB
HALOPERIDOL	88	4.25	N05AD
METOCLOPRAMIDE	87	4.21	A03FA
MIDAZOLAM	50	2.42	N05CD
INSULIN GLULISINE	49	2.37	A10AB
INSULIN GLARGINE	40	1.93	A10AE
LACTULOSE	33	1.59	A06AD
LEVOFLOXACIN	31	1.49	J01MA
IPRATROPIUM BROMIDE	31	1.49	R01AX
METHYLPREDNISOLONE	29	1.40	D07AA
PIPERACILLIN AND TAZOBACTAM	27	1.30	J01CR
NYSTATIN	24	1.16	A01AB
AMLODIPINE	24	1.16	C08CA
BUTYLSCOPOLAMINE BROMIDE	23	1.11	A03BB

Treatments with at least 1 clinically relevant DDI had a prevalence of 95%; of these, 94.5% were level C, 26.1% were level D, and 26.1% were level X.

## Discussion

This observational study adds to the body of knowledge on the epidemiology and potential severity of DDIs in oncology inpatients. The prevalence of DDIs was very high (95% of all interactions, of which 26.1% were level X interactions).

It is difficult to compare the results with those of other studies, because of the different methodologies used and different settings analyzed. The scientific literature contains studies on DDIs in adult oncology patients in hospital and outpatient settings. However, the clinical settings are not comparable and the studies address specific situations: hospitalized patients who do not receive chemotherapy<sup>12</sup>, or who do receive chemotherapy<sup>13</sup>, or who only receive supportive palliative treatment<sup>10</sup>, and outpatients treated with standard chemotherapy<sup>11,14</sup> or treated with oral antineoplastics<sup>22,23</sup>. In contrast to these studies, the present study addresses the typical situation of oncological inpatients, regardless of the reason for their admission to hospital and the treatment administered.

In addition, different authors have used different methodologies. In the present study, each new treatment was considered as a different patient. This methodology was based on that previously described by Smithburger *et al.*<sup>21</sup> and Fernández de Palencia *et al.*<sup>16,17,24</sup>. The majority of other studies on oncology patients used different methodologies, which analyzed overall treatment and provided DDI data relative to the patients evaluated.

The database used also had a relevant influence on the results. Fernández de Palencia *et al.* studied the onset of potential interactions in the same setting and used the same methodology as that of the present study; however, they used the Micromedex® (MMX) and Drug Interaction Facts® (DIF) databases<sup>17</sup>. These authors found significant differences between these databases in the prevalence of DDIs during treatment: the MMX database showed a prevalence of 81%, whereas the DIF database showed a preva-



**Table 3.** The most commonly detected pharmacological interactions. Risk, severity, and reliability rating. Description and mechanism.

DDI Pair	Risk	Severity	Reliability	Frequency	%	Mechanism	Description
Enoxaparin-Magnesium Metamizol	C	2	2	70	3.8	2	Increased anticoagulant effect
Haloperidol-Morphine	C	2	2	69	3.7	1	Increased depressive effect of opioids on the CNS
Lorazepam-Morphine	C	2	3	62	3.3	2	Increased depressive effect of opioids on the CNS
Dexamethasone-Magnesium Metamizol	C	2	2	59	3.2	1	Increased risk of gastrointestinal ulcers
Midazolam-Morphine	C	2	3	49	2.6	2	Increased depressive effect of opioids on the CNS
Haloperidol-Magnesium Metamizol	C	2	2	38	2.1	0	Increased haloperidol adverse/toxic effects; drowsiness, confusion
Haloperidol-Metoclopramide	X	3	2	34	1.8	2	Increased risk of neuroleptic malignant syndrome and extrapyramidal reactions
Insulin Glargine-Insulin Glulisine	C	2	2	33	1.8	2	Increased risk of hypoglycemia
Haloperidol-Midazolam	C	2	3	33	1.8	2	Increased adverse/toxic effect of other CNS depressants
Haloperidol-Lorazepam	C	2	3	33	1.8	2	Increased adverse/toxic effect of other CNS depressants
Dexamethasone-Insulin Glulisine	C	2	2	32	1.7	0	Decreased antidiabetic effect
Dexametasona-Insulin Glargine	C	2	2	27	1.5	0	Decreased antidiabetic effect
Morphine-Butylscopolamine Bromide	C	2	2	24	1.3	1	Increased depressive effect of opioids on the CNS
Haloperidol-Butylscopolamine Bromide	C	2	3	21	1.1	2	Increased risk of anticholinergic syndrome Increased adverse/toxic effect of other CNS depressants
Lorazepam-Midazolam	C	2	3	19	1.0	2	Increased adverse/toxic effect of other CNS depressants
Midazolam-Butylscopolamine Bromide	C	2	3	19	1.0	2	Increased adverse/toxic effect of other CNS depressants
Ipratropium Bromide-Morphine	C	2	2	18	1.0	2	Increased adverse toxic effect of opioids
Fentanyl-Morphine	C	3	2	16	0.9	2	Increased depressive effect of opioids on the CNS
Dexchlorpheniramine-Morphine	C	2	2	16	0.9	2	Increased depressive effect of opioids on the CNS
Haloperidol-Ipratropium Bromide	X	3	2	16	0.9	2	Increased risk of anticholinergic syndrome

Severity Rating: 1: Mild; 2: Moderate; 3: Severe

Reliability Rating: 1: Poor; 2: Fair; 3: Good; 4: Excellent

Mechanism of action: 0: Unknown; 1: Pharmacokinetic; 2: Pharmacodynamic; 3: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic.

lence of only 32.6%<sup>17</sup>. It should be noted that, for the same population and setting, the Lexicomp® database showed a prevalence of 95%, which was higher than that previously described. This prevalence was also higher than that observed in adult hematological patients (74.1% with MMX; 56.8% with DIF);<sup>24</sup> the difference was even more marked in relation to the pediatric onco-hematological population (44.7% with MMX; 51.3% with DIF)<sup>16</sup>.

Most of the detected DDIs involved supportive drugs and drugs targeting comorbidities, with little involvement of antineoplastic agents (<1%). This result was influenced by the study setting, which involved the low use of antineoplastic agents during patient admission and a population mainly composed of patients hospitalized for complications derived from the disease or its treatment, or of patients in the terminal phase. Nonetheless, a similar trend has been previously described, even in active treatment settings<sup>11,14</sup>. For example, Riechelmann *et al.*<sup>11</sup> found that approximately 13% of DDIs involved antineoplastic agents vs 87% with non-antineoplastic agents.

The prescriptions profile matched that previously described for the same population, with similarities between the most commonly prescribed drugs

and between the number of drugs per treatment (9 in the present study, 11 in the study by Fernández de Palencia<sup>17</sup>). However, interaction profiles vary considerably according to the database used: for example, there was no match whatsoever between the MMX and DIF databases<sup>18</sup>.

A comparison of the DDIs detected in this study using the Lexicomp® database and the studies by Fernández de Palencia using the MMX and DIF databases<sup>17</sup> shows that:

- Regarding the most prevalent DDIs, the MMX database had the highest level of agreement with the Lexicomp® database, both of which describe benzodiazepine interactions with opioids. However, at the time of this analysis, Lexicomp® classified these DDIs as level C (moderate), whereas the MMX database classified them as severe. Both databases consider the association between haloperidol and metoclopramide to be a DDI, and thus this association is contraindicated in both databases. The MMX database showed a prevalence of 81%, which is similar to that observed with Lexicomp®. Both databases identified pharmacodynamic factors as the main mechanism of action underlying the detected DDIs (63%-70%).

**Table 4.** The most common pharmacological interactions involving an antineoplastic agent. Risk, severity, and reliability ratings. Description and mechanism.

IDD Pair	Risk	Severity	Reliability	Frequency	Mechanism	Description
Cisplatin-Magnesium Metamizol	X	3	3	1	2	Dipyrrone may increase the adverse/toxic effects of myelosuppressive agents. In particular, it may increase the risk of agranulocytosis and pancytopenia.
Docetaxel-Magnesium Metamizol	X	3	3	1	2	Dipyrrone may increase the adverse/toxic effects of myelosuppressive agents. In particular, it may increase the risk of agranulocytosis and pancytopenia.
Gemcitabine-Magnesium Metamizol	X	3	3	1	2	Dipyrrone may increase the adverse/toxic effects of myelosuppressive agents. In particular, it may increase the risk of agranulocytosis and pancytopenia.
Fluorouracyl- Magnesium Metamizol	X	3	3	1	2	Dipyrrone may increase the adverse/toxic effects of myelosuppressive agents. In particular, it may increase the risk of agranulocytosis and pancytopenia.
Carboplatin-Paclitaxel	D	3	3	1	3	Compounds derived from platinum may enhance the myelosuppressive effect of taxane derivatives.
Paclitaxel-Atorvastatin	C	2	3	1	1	P-glycoprotein/ABC1 inhibitors may increase the serum concentration of P-glycoprotein/ABC1 substrates and improve distribution of these substrates in specific cells, tissues or organs where P-glycoprotein is present in large amounts (e.g. brain, T lymphocytes, testes, etc.)
Paclitaxel-Doxazosin	C	2	3	1	2	Blood pressure lowering agents may increase the effect of hypotensive agents.
Paclitaxel- Nebivolol	C	2	3	1	2	Blood pressure lowering agents may increase the effect of hypotensive agents.
Etoposide-Fosaprepitant	C	2	4	1	1	Fosaprepitant may increase serum concentrations of CYP3A4 substrates
Methotrexate-Omeprazole	C	2	3	1	0	Proton pump inhibitors may increase the serum concentration of methotrexate

Severity Rating: 1: Mild; 2: Moderate; 3: Severe

Reliability Rating: 1: Poor; 2: Fair; 3: Good; 4: Excellent

Mechanism of action: 0: Unknown, 1: Pharmacokinetic; 2: Pharmacodynamic; 3: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic.

- In contrast, marked differences were found between these databases and the DIF database in relation to prevalence (32.6%), and there was little agreement on the most commonly detected DDIs. The DIF database identified pharmacokinetic factors (48.3%) as the predominant mechanism of action underlying the DDIs.
- A striking difference between databases was the identification of several DDIs commonly involving metamizole. Neither the MMX nor the DIF databases include this drug, which is not marketed in the US. Its inclusion is relevant because it is widely used in Spain and could have contributed to the higher prevalence of DDIs detected in the present study. We draw attention to the DDIs between metamizole and the antineoplastic agents used during the study. This DDI is classified as level of risk X because of the increased risk of spinal aplasia and agranulocytosis; therefore, alternative analgesics should be considered during active treatment.

The following potential DDIs between CNS depressants should be noted, because of their synergistic effect: the increased risk of anticholinergic syndrome when using ipratropium or tiotropium with haloperidol, butylscopolamine or dexchlorpheniramine; the increased risk of toxicity when using antipsychotics and antidepressants with metoclopramide; and multiple interactions with metamizole.

Differences were found between the results of the present study and those of previous studies on the hematological and pediatric population (pediatric onco-hematology). Differences were found between the profiles of the most commonly described DDIs, and between the profiles of the most commonly prescribed drugs; in particular, there was greater use of immunosuppressive agents and azole antifungal agents, which were the drugs most commonly involved in potential interactions<sup>16,24</sup>.

The results of the study further corroborate the difficulty of assessing DDIs in clinical practice, in terms of their potential severity and their effects on therapy. The results also confirm the need to use and compare different databases for decision making.

There was a very high prevalence of treatments with clinically relevant DDIs. Those with level of risk X (26%) are of particular concern.

Due to their frequency of onset and potential severity, we highlight the risk of respiratory depression with the concomitant use of CNS depressants, the risk of onset of anticholinergic symptoms when combining morphine or haloperidol with butylscopolamine, ipratropium bromide or dexchlorpheniramine, and multiple interactions involving metamizole.

### Contribution to the scientific literature

The present study adds to the body of knowledge on the epidemiology and potential severity of drug-drug interactions in oncology inpatients. It further corroborates the difficulty of assessing interactions in clinical practice regarding their potential severity and effects on therapy. The study also confirms the need to use and compare different databases in order to improve decision making.

### Funding

No funding.

### Conflict of interests

No conflict of interests.

## References

1. Amariles P, Giraldo NA, Faus MJ. Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. *Med Clin*. 2007;129(1):27-35.
2. Reimche L, Forster AJ, van Walraven C. Incidence and contributors to potential drug-drug interactions in hospitalized patients. *J Clin Pharmacol*. 2011;51:1043-50.
3. López Vázquez P, Rodríguez Moreno C, Durán Parrondo C, Tato Herrero F, Rodríguez López I, Lado Lado FL. Interacciones entre medicamentos prescritos al alta en un Servicio de Medicina Interna. *An Med Interna*. 2005;22:69-75.
4. Ibáñez A, Alcalá M, García J, Puche E. Interacciones medicamentosas en pacientes de un Servicio de Medicina Interna. *Farm Hosp*. 2008;32(5):293-7.
5. Iniesta-Navalón C, Urbieta-Sanz E, Gascón-Cánovas JJ. Análisis de las interacciones medicamentosas asociadas a la farmacoterapia domiciliaria en pacientes ancianos hospitalizados. *Rev Clin Esp*. 2011;211(7):344-51.
6. Martín MT, Codina C, Tuset M, Carné X, Nogué S, Ribas J. Problemas relacionados con la medicación como causa del ingreso hospitalario. *Med Clin*. 2002;118:205-10.
7. Kelly WN. Can the frequency and risks of fatal adverse drug events be determined? *Pharmacotherapy*. 2001;21:521-7.
8. Riechelmann RP, Del Giglio A. Drug interactions in oncology: how common are they? *Ann Oncol*. 2009;20:1907-12.
9. Saylor MS, Smetana RF. Potential for drug-drug interactions in treating cancer-related nausea and distress. *J Oncol Pharm Pract*. 2011;17(4):403-8.
10. Riechelmann RP, Zimmermann C, Chin SN, Wang L, O'Carroll A, Zarinehbab S, *et al*. Potential drug interactions in cancer patients receiving palliative care exclusively. *J Pain Symptom Manage*. 2008;35:535-43.
11. Riechelmann RP, Tannock IF, Wang L, Saad ED, Taback NA, Krzyzanowska MK. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:592-600.
12. Riechelmann RP, Moreira F, Smaletz O, Saad ED. Potential for drug interactions in hospitalized cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2005;56: 286-90.
13. Tavakoli-Ardakani M, Kazemian K, Salamzadeh J, Mehdizadeh M. Potential of drug interactions among hospitalized cancer patients in a developing country. *Iran J Pharm Res*. 2013;12(Suppl.):175-82.
14. Bayraktar-Ekincioglu A, Demirkan K, Keskin B, Aslantas O, Ozdemir E. Potential drug interactions and side effects in an outpatient oncology clinic: a retrospective descriptive study. *Eur J Hosp Pharm*. 2014;21:216-21.
15. Hadjibabaie M, Badri S, Ataei S, Moslehi AH, Karimzadeh I, Ghavamzadeh A. Potential drug-drug interactions at a referral hematology-oncology ward in Iran: a cross-sectional study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;71:1619-27.
16. Fernández de Palencia Espinosa MA, Díaz Carrasco MS, Fuster Soler JL, Ruiz Merino G, de la Rubia Nieto MA, Espuny Miró A. Pharmacoepidemiological study of drug-drug interactions in onco-hematological pediatric patients. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(6):1160-9.
17. Fernández de Palencia Espinosa MA, Díaz Carrasco MS, Alonso Romero JL, de la Rubia Nieto A, Espuny Miró A. Potential drug-drug interactions in oncological adult inpatients at a Spanish hospital: epidemiology and risk factors. *Int J Clin Pharm*. 2015;37:1021-7.
18. Fernandez de Palencia Espinosa MA, Espuny Miró A, Díaz Carrasco MS. Consistency among two drug interaction compendia in onco-haematological inpatients. *European Journal of Clinical Pharmacy*. 2016;18(2):90-7.
19. Lexi-Interact@Online [Internet]. [Citado 15/06/2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/urls/interact/frameset.jsp>.
20. Rodríguez-Terol A, Caraballo MO, Palma D, Santos-Ramos B, Molina T, Desongles T, *et al*. Quality of interaction database management systems. *Farm Hosp*. 2009;33(3):134-46.
21. Smithburger PL, Kane-Gill SL, Seybert AL. Drug-drug interactions in the medical intensive care unit: an assessment of frequency, severity and the medications involved. *Int J Pharm Pract*. 2012;20:402-8.
22. Voll ML, Yap KD, Terpstra WE, Crul M. Potential drug-drug interactions between anti-cancer agents and community pharmacy dispensed drugs. *Pharm World Sci*. 2010;32:575-80.
23. Van Leeuwen RWF, Brundel DHS, Neef C, Van Gelder T, Mathijssen RHJ, Burger DM, *et al*. Prevalence of potential drug-drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. *Br J Cancer*. 2013;108:1071-8.
24. Fernández de Palencia Espinosa MA, Díaz Carrasco MS, Sánchez Salinas A, de la Rubia Nieto A, Espuny Miró A. Potential drug-drug interactions in hospitalised haematological patients. *J Oncol Pharm Pract*. 2016. DOI: 10.1177/1078155216664201

**Cómo citar este artículo:**

- Campano-Pérez IL, Olivera-Fernández R, González-Freire L, Crespo-Diz C.
- Utilización del recambio plasmático como herramienta terapéutica en la práctica clínica. Farm Hosp. 2018;42(1):16-19.



ORIGINALES BREVES

Artículo bilingüe inglés/español

**Utilización del recambio plasmático como herramienta terapéutica en la práctica clínica**

Use of plasma exchange as therapeutic tool in clinical practice

Isabel Laura Campano-Pérez, Rosario Olivera-Fernández, Lara González-Freire, Carlos Crespo-Diz

Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra. España.

**Autor para correspondencia**

Isabel Laura Campano-Pérez  
Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Mourente s/n, 36071 Pontevedra. España.

Correo electrónico:

isabel.laura.campano.perez@sergas.es

Recibido el 30 de junio de 2017;  
aceptado el 20 de septiembre de 2017.  
DOI: 10.7399/fh.10845

**Resumen**

**Objetivo:** Describir la utilización del recambio plasmático terapéutico (RPT) en distintas patologías y su ajuste a las guías internacionales de referencia.

**Método:** Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en pacientes que recibieron plasmaféresis entre enero de 2014 y diciembre de 2015. Se analizó la adecuación de su indicación según la bibliografía consultada, así como la respuesta obtenida. El Servicio de Hematología estableció la indicación, el volumen plasmático a recambiar, el número de sesiones y la periodicidad según la enfermedad de base y su evolución clínica.

**Resultados:** Diez pacientes (8 mujeres) entre 28 y 72 años de edad, recibieron RPT. Las patologías eran de origen neurológico (9 pacientes), enfermedad de Waldenström (1 paciente). La técnica utilizada fue centrifugación continua con albúmina 5% como líquido de reposición.

**Conclusiones:** El RPT en los pacientes revisados se ajustó a las guías de referencia. No se observó correlación directa entre el grado de recomendación establecido por dichas guías y la respuesta obtenida. El número reducido de pacientes supone una limitación a la hora de extraer resultados concluyentes.

**Abstract**

**Objective:** To describe the use of therapeutic plasma exchange in several pathologies and its adjustment to international reference guides.

**Method:** Observational, descriptive, retrospective study, of all the patients that received plasmapheresis between January 2014-December 2015. We analyzed the appropriate indication according to the bibliography consulted, and the therapeutic outcome. Indication, replaced volume of plasma, number of sessions and periodicity were established by the Hematology Service depending on the disease and its clinical course.

**Results:** 10 patients (8 women), between 28-72 years old, received therapeutic plasma exchange. The pathologies treated were neurological (9 patients), Waldenström disease (1 patient). The technique used was continuous centrifugation with albumin 5% as replacement fluid.

**Conclusions:** The therapeutic plasma exchange in reviewed patients agreed to reference guides. There was not a direct relation between the recommendation grade and the response obtained. The reduced number of patients is a limitation to obtain conclusive results.

**PALABRAS CLAVE**

Recambio plasmático terapéutico; Intercambio de plasma; Plasmaféresis; Enfermedades neurológicas; Enfermedades hematológicas; Albúmina.

**KEY WORDS**

Blood component removal; Plasma Exchange; Plasmapheresis; Neurological diseases; Hematological diseases; Albumin.



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.

## Introducción

El recambio plasmático terapéutico (RPT) es un procedimiento terapéutico de depuración sanguínea extracorpórea consistente en la extracción de un volumen determinado de plasma que es reemplazado por un líquido de reposición. Su finalidad es la eliminación de moléculas de gran peso molecular, patógenos o inmunocomplejos circulantes en el plasma que intervienen en la respuesta inmune patológica y que se consideran responsables de una enfermedad o sus manifestaciones clínicas.

A pesar de haber sido utilizado en más de 80 enfermedades: renales, metabólicas, autoinmunes, reumatológicas, hematológicas, neurológicas, aparato digestivo, hepáticas..., la experiencia a nivel mundial con esta técnica es relativamente pequeña, y se apoya en publicaciones de series de casos, no estudios controlados, debido al carácter esporádico de estas enfermedades, lo que impide alcanzar un nivel evidencia sólida.

Actualmente juega un papel importante en el tratamiento de enfermedades fundamentalmente de etiología autoinmune, y constituye una opción válida en casos de enfermedad refractaria a los tratamientos convencionales, pero en la práctica clínica se ha observado una gran variabilidad de resultados según las indicaciones. La American Society for Apheresis (ASFA) ha editado guías de utilización donde establecen cuatro categorías que son constantemente revisadas y actualizadas teniendo en cuenta los datos aportados por las diferentes investigaciones clínicas publicadas<sup>1</sup>.

El objetivo de este trabajo es describir la utilización del RPT en distintas patologías y su ajuste a las guías internacionales de referencia.

## Métodos

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, que incluyó a todos los pacientes que recibieron RPT desde enero de 2014 a diciembre 2015 en un hospital público de tercer nivel.

Para comprobar la adecuación de la indicación del RPT se utilizaron las guías establecidas por la ASFA que dividen las enfermedades tratadas por plasmáferesis en cuatro categorías<sup>1,2</sup>. Se siguió también el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) que asigna grados de recomendación y se basa en la calidad de las evidencias publicadas (Tabla 1)<sup>3</sup>.

A partir de la historia clínica electrónica IANUS® se recopilaron las siguientes variables: edad, sexo, patología, número de RPT recibidos en un año, líquido de reposición utilizado, duración del tratamiento, medicación concomitante, reacciones adversas y respuesta. Todos los datos fueron anonimizados, según el procedimiento establecido por la Ley 41/2002 de 14 de noviembre<sup>4</sup>.

En nuestro hospital, el RPT se realizó en el Banco de Sangre mediante una máquina Spectra Optia Apheresis System® que realiza el procedimiento mediante centrifugación de flujo continuo a través de un catéter central. El anticoagulante utilizado fue el citrato-ácido-citrato-dextrosa (CAD). Para prevenir la hipocalcemia se administró previamente carbonato cálcico vía oral. Tras la extracción del plasma, el volumen extraído se reemplazó por albúmina 5%<sup>5</sup>.

En todos los pacientes, la indicación, volumen plasmático (VP) a recambiar, número de sesiones y periodicidad de estas fueron establecidos por el Servicio de Hematología en función de la enfermedad de base y el curso clínico de la patología.

En el Servicio de Farmacia se analizó la utilización del RPT en cada paciente como terapia en diferentes patologías contrastando la adecuación de su indicación, según los criterios establecidos por la ASFA y la bibliografía disponible.

## Resultados

Durante el periodo revisado se solicitó RPT para 11 pacientes, 8 mujeres y 3 hombres, de edades comprendidas entre 28 y 72 años (mediana 46). Las patologías tratadas fueron de origen neurológico en 9 pacientes (81,8% de los casos) y un paciente con enfermedad de Waldenström. En un paciente con un proceso de hipertrigliceridemia aguda asociado a pancreatitis grave (seguimiento por los servicios de Medicina Intensiva y Endocrinología y Nutrición) no se llegó a realizar RPT por resolución del proceso con medidas generales (fluidoterapia, insulina, dieta).

En el grupo de los 9 pacientes con indicación neurológica para diferentes patologías se utilizó el RPT como terapia de primera línea en un caso de Guillain-Barré y en el resto, como alternativa tras el fracaso del tratamiento habitual. En el caso del paciente hematológico diagnosticado de enfermedad del Waldenström, se utilizó el RPT como tratamiento de primera línea con el objeto de disminuir paraproteínas de forma previa a instaurar el tratamiento específico.

En todos los casos, se utilizó un volumen de reposición de albúmina al 5% equivalente a 1-1,5 VP con ajuste según tolerancia del paciente. El volumen medio de reposición fue 1,27 VP.

De los 10 pacientes tratados únicamente 3 recibieron más de un proceso de RPT durante el periodo revisado. La mediana del número de sesiones por cada RPT fue de 6 (rango 1-12 sesiones). La duración de cada sesión osciló entre 2-3 horas.

En cuanto a la medicación concomitante durante el RPT, 1 paciente estaba en tratamiento con ciclosporina, 1 paciente con gentamicina, 4 pacientes con amikacina, 2 pacientes con vancomicina y 1 paciente con antiepilépticos (fenobarbital, fenitoína y ácido valproico). Esta medicación se administró tras la realización del RPT. Los niveles plasmáticos de dichos fármacos fueron determinados y ajustados mediante monitorización farmacocinética<sup>5</sup>.

En todos los casos, el hematólogo pautó profilaxis frente a hipocalcemia con calcio oral previo a RPT y posteriormente con calcio intravenoso según necesidad.

El RPT fue bien tolerado en el 70% de los pacientes, que no presentaron reacciones adversas. Un paciente presentó náuseas y vómitos en la primera sesión, mejorando posteriormente la tolerancia al tratamiento. Dos pacientes presentaron complicaciones relacionadas con el catéter central (proceso infeccioso).

En la tabla 2 se presentan las características de cada caso.

## Discusión

En nuestra serie de casos las patologías de origen neurológico fueron las más frecuentes; sin embargo, el resultado más favorable se obtuvo en el paciente hematológico con macroglobulinemia de Waldenström<sup>6-8</sup> (paciente K) (categoría I, grado 1C)<sup>1</sup> en el que la hiperviscosidad causada por los niveles altos de proteínas IgM impedía iniciar el tratamiento. Después de una única sesión de RPT como medida primaria, se pudo iniciar el tratamiento con bortezomib+corticoides con el que se alcanzó una estabilidad clínica

**Tabla 1.** Grados de recomendación y categoría del RPT según la American Society for Apheresis (ASFA)<sup>3</sup>

Grados de recomendación		Categorías	
GRADO 1 Recomendación fuerte	GRADO 2 Recomendación débil		
		I	RPT aceptado como tratamiento de primera línea, en monoterapia o asociado a otros tratamientos.
Grado A	Evidencia de alta calidad basada en ensayos clínicos aleatorizados sin limitaciones.	II	RPT aceptado como tratamiento de segunda línea, en monoterapia o asociado a otros tratamientos.
Grado B	Evidencia de calidad moderada basada en ensayos clínicos aleatorizados con importantes limitaciones.	III	El rol del RPT no está bien establecido, la toma de decisiones ha de ser individualizada.
Grado C	Evidencia de baja o muy baja calidad basada en estudios observacionales o series de casos.	IV	El RPT es ineficaz e incluso perjudicial según la evidencia publicada.

RPT: Recambio plasmático terapéutico. *Extraída de:* Laínez-Andrés JM *et al.* Recambio plasmático terapéutico: aplicaciones en Neurología. Rev Neurol. 2015;60(3):120-31

**Tabla 2.** Resumen de las características de los pacientes y consecuencias de la aplicación de RPT.

Pacientes	Edad	Sexo	Indicación	Servicio	Evolución	N° RPT en 1 año	Recomendación ASFA	Línea tto	Resultado tras RPT
A	28	M	Miastenia <i>gravis</i> generalizada seronegativa resistente	Neurología	Refractaria a inmunosupresores, IGIV y corticoides.	5	Categoría I, grado 1B	2ª	Respuesta parcial Buena tolerancia
B	69	H	Guillain-Barré con tetraparesia flácida y arreflexia	Neurología	Mala respuesta a tratamiento con IGIV, corticoides.	1	Categoría III, grado 2C	2ª	Sin respuesta Buena tolerancia
C	62	H	Guillain-Barré axonal	Neurología	Escasa respuesta a corticoides. Posible patología medular compresiva.	1	Categoría I, grado 1A	1ª	Sin respuesta Buena tolerancia
D	44	M	Neuromielitis óptica retrobulbar bilateral	Neurología	Reacción anafiláctica grave a rituximab.	1	Categoría II, grado 1B	2ª	Buena respuesta Buena tolerancia
E	50	M	Mielomeningo-polirradiculo-neuropatía progresiva	Neurología	Buena respuesta inicial a corticoides. Posterior tratamiento con IGIV con escasa respuesta.	1	Categoría I, grado 1B	2ª	Respuesta parcial Buena tolerancia
F	68	M	Síndrome de Eaton-Lambert	Neurología	Sin respuesta a tratamiento.	1	Categoría II, grado 2C	2ª	Buena respuesta Buena tolerancia Complicación por infección de catéter. <i>Exitus</i> .
G	40	M	Miopatía inflamatoria refractaria	Neurología	Refractaria a tratamiento con azatioprina, MTX, ciclosporina, ciclofosfamida, micofenolato, rituximab	1	Categoría IV, grado 2C	2ª	Buena respuesta Náuseas y vómitos al inicio. Buena tolerancia global.
H	43	H	Hipertrigliceridemia	Endocrinología y Nutrición	Se resuelve en UCI con sueroterapia intensiva, dieta absoluta e insulina.	0	Categoría III, grado 2C	Intención de tratar	No se realiza RPT
I	72	M	Encefalitis por anticuerpos anticanales de potasio	Neurología	Anticonvulsivantes, corticoides (no respuesta), IGIV (respuesta discreta)	2	Categoría III, grado 2C	2ª	Buena respuesta Complicación por infección de catéter resuelta
J	40	M	Encefalitis por anticuerpos anticanales de potasio	Neurología	IGIV, anticonvulsivantes, corticoides	2	Categoría III, grado 2C	2ª	Buena respuesta transitoria Buena tolerancia
K	46	Ht	Macroglobulinemia de Waldenström	Hematología	Anemia a tratamiento crónico. Se inicia RPT para disminuir paraproteína y comenzar con rituximab.	1	Categoría I, grado 1C	1ª	Buena respuesta Buena tolerancia

RPT: Recambio plasmático terapéutico. IGIV: Inmunoglobulina intravenosa. ASFA: American Society for Apheresis. TTO: Tratamiento. MTX: Metotrexato. UCI: Medicina Intensiva.

y analítica, no siendo necesario asociar rituximab como se había programado inicialmente. A pesar de la complejidad del paciente, el RPT permitió obtener mejores resultados del tratamiento farmacológico, evitando así medidas terapéuticas más complejas y costosas. La utilización de RPT como medida previa a tratamiento más específico está recogida en la bibliografía para disminuir la hiperviscosidad debida a altos niveles de IgM, dado que puede reducir dichos niveles en un 50% y la hiperviscosidad en un 60%<sup>8</sup>.

De los 2 pacientes neurológicos diagnosticados de Guillain-Barré<sup>3,9</sup>, en un paciente (paciente C) se utilizó RPT como primera línea de tratamiento (Categoría I, grado 1A) y como segunda línea en otro paciente (paciente B) con mala evolución y no respondedor al tratamiento inicial (Categoría III, grado 2C). A pesar de la alta recomendación del RPT en el primer caso,

la respuesta obtenida no fue acorde a la esperada y tuvo que ser derivado al Servicio de Rehabilitación. El segundo paciente presentó una respuesta nula al RPT con posterior evolución tórpida.

En los dos casos simultáneos de encefalitis por anticuerpos anticanales de K<sup>10,11</sup> (Ac anti-CKVD), a pesar de ser un diagnóstico con categoría III y grado 2C<sup>1</sup> para RPT, se obtuvo una respuesta inicial muy favorable. Una de las pacientes (paciente I) recibió el alta hospitalaria con tratamiento antiepiléptico sin ningún ingreso posterior mientras que en el otro caso (paciente J), a pesar de la buena respuesta inicial al RPT, la enfermedad evolucionó tórpida necesitando nuevos RPT tras el periodo estudiado y concluyendo en *exitus*. Al igual que en la bibliografía consultada<sup>11</sup>, los pacientes presentaron una mejoría temporal subjetiva relacionada con el RPT.

Una de las indicaciones neurológicas en las que la técnica de RPT ha demostrado mayor eficacia es la miastenia *gravis* (Categoría I, grado 1B)<sup>1</sup>. Nuestra paciente (paciente A) era un caso de miastenia generalizada, seronegativa y refractaria a inmunosupresores, inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) y corticoides. El RPT conllevó una mejoría parcial de los síntomas. Nuestros resultados coinciden con la bibliografía publicada. En un estudio retrospectivo realizado por Kumar y cols.<sup>12</sup>, en 35 pacientes con miastenia *gravis* se observó una mejoría a corto plazo de las crisis miasténicas. El estudio realizado por Mandawat y cols.<sup>13</sup> compara RPT e IGIV en el tratamiento de miastenia *gravis*, concluyendo que ambos tratamientos son similares clínicamente, aunque recomiendan las IGIV para pacientes ancianos y/o con comorbilidades. Trantafyllou y cols.<sup>14</sup> sugieren que un RPT periódico es seguro y efectivo en el control de los síntomas de pacientes con miastenia *gravis* moderada a grave que no responden a terapia inmunosupresora.

Se utilizó el RPT en una paciente de 40 años con miopatía inflamatoria refractaria<sup>3,5</sup> (paciente G), previamente tratada con azatioprina, metotrexato, ciclosporina, ciclofosfamida, micofenolato, rituximab sin respuesta. A pesar de ser una indicación con categoría IV, grado 2C<sup>1</sup>, esta paciente se benefició del RPT, con unos resultados muy positivos que conllevaron al alta hospitalaria con prednisona como único tratamiento.

Otros casos tratados (pacientes D, E, F) estaban diagnosticados de enfermedades neurológicas como neuromielitis óptica, polineuropatía, síndrome de Eaton-Lambert<sup>3</sup>, con buena respuesta inicial y resultados finales dispares (ver tabla 2).

Respecto a las complicaciones de la técnica solamente presentaron reacciones adversas un 30% de los pacientes, lo que se ajusta a la frecuencia global descrita (25%-60%)<sup>5</sup>.

Dado que el RPT podría disminuir los niveles plasmáticos de algunos fármacos<sup>5</sup>, es importante realizar un seguimiento farmacocinético para garantizar la eficacia del tratamiento concomitante.

## Bibliografía

- Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML *et al.* Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Sixth Special Issue. *J Clin Apher.* 2013;28(3):145-284. [Consultado 15/02/2016]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jca.21276/epdf>
- Anaya F. Manual de aféresis terapéutica basada en la evidencia. 2012 [citado 22/08/2016]. Disponible en: [http://www.ucm.es/data/cont/docs/796-2016-05-09-Di.%20Anaya\\_Manual\\_aferesis\\_terapeutica\\_fernando\\_anaya.pdf](http://www.ucm.es/data/cont/docs/796-2016-05-09-Di.%20Anaya_Manual_aferesis_terapeutica_fernando_anaya.pdf)
- Lainez-Andrés JM, Gascón-Giménez F, Coret-Ferrer F, Casanova-Estruch B, Santonja JM. Recambio plasmático terapéutico: aplicaciones en Neurología. *Rev Neurol.* 2015;60(3):120-31. [Consultado 18/02/2016]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Miguel\\_Lainez/publication/271594512\\_Therapeutic\\_plasma\\_exchange\\_Applications\\_in\\_neurology/links/54f5d78e0cf27d8ed71c6cc6.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Miguel_Lainez/publication/271594512_Therapeutic_plasma_exchange_Applications_in_neurology/links/54f5d78e0cf27d8ed71c6cc6.pdf)
- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 274, (15 de noviembre de 2002).
- Pons-Estel GJ, Serrano R, Lozano M, Cid J, Cervera R, Espinosa G. Recambio plasmático en las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2013;14(2):43-50. [Consultado 24/02/2016]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-seminarios-fundacion-espanola-reumatologia-274-articulo-recambio-plasmatico-las-enfermedades-autoinmunes-S1577356613000183>
- Treon S. Proteasome inhibitors in Waldenström macroglobulinemia. *Blood.* 2013;122:3243-4. [Consultado 15/02/2016]. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/122/19/3243.long?rss=checked=true>
- Ghobrial IM. Choice of therapy for patients with Waldenström macroglobulinemia. *J Clin Oncol.* 2013;31(3):291-3. [Consultado 15/02/2017]. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2012.46.6177>
- Siemi GA, Siemi FS. Plasmapheresis and paraproteinemia: cryoprotein-induced diseases, monoclonal gammopathy, Waldenström's macroglobulinemia, hyperviscosity syndrome, multiple myeloma, light chain disease, and amyloidosis. *Ther Apher.* 1999;3(1):8-19. [Consultado 17/02/2016]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1526-0968.1999.00146.x/abstract;jsessionid=AF521196CACA7D24F1E8F156AB48320C.f01t01>
- Gwathmey K, Balogun RA, Burns T. Neurologic indications for therapeutic plasma Exchange: 2013 update. *J Clin Apher.* 2014;29(4):211-9. [Consultado 20/02/2016]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jca.21331/abstract>
- Montojo MT, Petit-Pedrol M, Graus F, Dalmau J. Espectro clínico y valor diagnóstico de los anticuerpos contra el complejo proteico asociado a canales de potasio. *Neurología.* 2015;30(5):295-301. [Consultado 10/02/2016]. Disponible en: [http://ac.els-cdn.com/S2173580815000668/1-s2.0-S2173580815000668-main.pdf?\\_tid=4a9c1982-35b4-11e7-adac-00000aacb35f&acdnat=1494443592\\_f5481dd81acbff0b950a8afeb067ed9b](http://ac.els-cdn.com/S2173580815000668/1-s2.0-S2173580815000668-main.pdf?_tid=4a9c1982-35b4-11e7-adac-00000aacb35f&acdnat=1494443592_f5481dd81acbff0b950a8afeb067ed9b)
- Martin IW, Martin CL, Dunbar NM, Lee SL, Szczepiorkowski ZM. Therapeutic Plasma Exchange as a Steroid-Sparing Therapy in a Patient with Limbic Encephalitis Due to Antibodies to Voltage-Gated Potassium Channels. *J. Clin. Apher.* 2016;31:63-5. [Consultado 06/04/2016]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jca.21395/abstract>
- Rajesh K, Birinder SP, Gupta S, Singh G, Kaur A. Therapeutic plasma exchange in the treatment of myasthenia *gravis*. *Indian J Crit Care Med.* 2015;19(1): 9-13. [Consultado 15/03/2016]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4296418/>
- Mandawat A, Kaminski HJ, Gatter G, Katirji B, Alshekhlee A. Comparative analysis of Therapeutic options used for Myasthenia *Gravis*. *Ann Neurol.* 2010;68(6):797-805. [Consultado 25/02/2016]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.22139/epdf>
- Triantafyllou NI, Grapsa EI, Karanzou E, Psimenou E, Lagguranis A, Dimopoulos A. Periodic therapeutic plasma exchange in patients with moderate to severe chronic myasthenia *gravis* non-responsive to immunosuppressive agents: an eight year follow-up. *Ther Apher Dial.* 2009;13(3):174-8. [Consultado 22/02/2016]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1744-9987.2009.00684.x/epdf>

En conclusión, el 80% de los pacientes tratados pudieron beneficiarse de una mejoría en su proceso.

El RPT en los pacientes revisados se ajustó a las guías de referencia aunque no se observó correlación directa entre el grado de recomendación de dichas guías y la respuesta obtenida. El número reducido de pacientes supone una limitación para extraer resultados concluyentes.

## Financiación

Sin financiación.

## Conflicto de intereses

Sin conflictos de interés.

## Aportación a la literatura científica

El estudio realizado con la técnica de recambio plasmático terapéutico aporta información de la utilización de este procedimiento en las diferentes patologías tratadas, en nuestro ámbito de trabajo habitual. La importancia de disponer de este tipo de información radica en la variabilidad encontrada en las diferentes publicaciones recogidas en la bibliografía en cuanto a indicaciones, pauta, resultados obtenidos e interacciones con el tratamiento habitual de los pacientes.

La técnica de recambio plasmático terapéutico es utilizada en diferentes patologías de origen autoinmune. Todas estas enfermedades presentan una baja incidencia por lo que disponer de información sobre este procedimiento permitirá implantar, en los Servicios de Farmacia Hospitalaria, una atención farmacéutica más exhaustiva para contribuir a obtener los mejores resultados terapéuticos posibles.

**How to cite this article:**

- Campano-Pérez IL, Olivera-Fernández R, González-Freire L, Crespo-Diz C.
- Use of plasma exchange as therapeutic tool in clinical practice.
- Farm Hosp. 2018;42(1):16-19.



**BRIEFS ORIGINALS**

Bilingual edition english/spanish

**Use of plasma exchange as therapeutic tool in clinical practice**

**Utilización del recambio plasmático como herramienta terapéutica en la práctica clínica**

Isabel Laura Campano-Pérez, Rosario Olivera-Fernández, Lara González-Freire, Carlos Crespo-Diz

Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra. Spain.

**Author of correspondence**

Isabel Laura Campano-Pérez  
Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario  
Universitario de Pontevedra, Mourente s/n,  
36071 Pontevedra. España.

Correo electrónico:

isabel.laura.campano.perez@sergas.es

· Recibido el 30 de junio de 2017;  
· aceptado el 20 de septiembre de 2017.  
· DOI: 10.7399/fh.10845

**Abstract**

**Objective:** To describe the use of therapeutic plasma exchange in several pathologies and its adjustment to international reference guides.

**Method:** Observational, descriptive, retrospective study, of all the patients that received plasmapheresis between January 2014-December 2015. We analyzed the appropriate indication according to the bibliography consulted, and the therapeutic outcome. Indication, replaced volume of plasma, number of sessions and periodicity were established by the Hematology Service depending on the disease and its clinical course.

**Results:** 10 patients (8 women), between 28-72 years old, received therapeutic plasma exchange. The pathologies treated were neurological (9 patients), Waldenström disease (1 patient). The technique used was continuous centrifugation with albumin 5% as replacement fluid.

**Conclusions:** The therapeutic plasma exchange in reviewed patients agreed to reference guides. There was not a direct relation between the recommendation grade and the response obtained. The reduced number of patients is a limitation to obtain conclusive results.

**Resumen**

**Objetivo:** Describir la utilización del recambio plasmático terapéutico (RPT) en distintas patologías y su ajuste a las guías internacionales de referencia.

**Método:** Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en pacientes que recibieron plasmaféresis entre enero de 2014 y diciembre de 2015. Se analizó la adecuación de su indicación según la bibliografía consultada, así como la respuesta obtenida. El Servicio de Hematología estableció la indicación, el volumen plasmático a recambiar, el número de sesiones y la periodicidad según la enfermedad de base y su evolución clínica.

**Resultados:** Diez pacientes (8 mujeres) entre 28 y 72 años de edad, recibieron RPT. Las patologías eran de origen neurológico (9 pacientes), enfermedad de Waldenström (1 paciente). La técnica utilizada fue centrifugación continua con albúmina 5% como líquido de reposición.

**Conclusiones:** El RPT en los pacientes revisados se ajustó a las guías de referencia. No se observó correlación directa entre el grado de recomendación establecido por dichas guías y la respuesta obtenida. El número reducido de pacientes supone una limitación a la hora de extraer resultados concluyentes.

**KEY WORDS**

Blood component removal; Plasma Exchange; Plasmapheresis; Neurological diseases; Hematological diseases; Albumin.

**PALABRAS CLAVE**

Recambio plasmático terapéutico; Intercambio de plasma; Plasmaféresis; Enfermedades neurológicas; Enfermedades hematológicas; Albúmina.



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

Therapeutic Plasma Exchange (TPE) is an extracorporeal blood purification technique, which consists in the extraction of a specific volume of plasma that is exchanged for a replacement fluid. The aim of this technique is to remove large-molecular-weight substances, pathogens, or immunocomplexes circulating in the plasma that intervene in the pathological immune response and that are considered responsible for a disease or its clinical manifestations.

Although TPE has been used in more than 80 diseases, such as renal, metabolic, autoimmune, rheumatologic, haematologic, neurologic, digestive, and hepatic disease, there is relatively little experience worldwide with this technique. Because these diseases are uncommon, the use of TPE is supported by case series rather than by controlled studies, thus making it difficult to obtain a solid level of evidence.

Currently, TPE plays an important role mainly in the treatment of autoimmune disease and is a valid option in the case of disease refractory to conventional treatment. However, depending on the indications, great variations in outcomes have been observed in clinical practice. The American Society for Apheresis (ASFA) has published guidelines on the use of TPE. The guidelines establish 4 categories that are constantly reviewed and updated taking into account the data provided by published clinical research<sup>1</sup>.

The objective of this work was to describe the use of TPE in several pathologies and to determine adherence to accepted international guidelines.

## Methods

An observational descriptive retrospective study which included all patients who received TPE from January 2014 to December 2015 in a public tertiary hospital.

The ASFA guidelines were used to verify the appropriateness of the indications for TPE<sup>1,2</sup>. The Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) system was also used. This system assigns grades of recommendation based on the quality of the published evidence (Table 1)<sup>3</sup>.

The IANUS<sup>®</sup> electronic clinical record platform was used to obtain the following variables: age, sex, pathology, number of TPEs received in 1 year, replacement fluid used, duration of treatment, concomitant medication, adverse reactions, and response. All data were anonymised according to the procedure established by Law 41/2002 of November 14, 2002<sup>4</sup>.

TPE was performed in the hospital blood bank using a Spectra Optia Apheresis System<sup>®</sup> with continuous flow centrifugation through a central catheter. Acid-citrate-dextrose (ACD) was used as the anticoagulant. Oral calcium carbonate was administered before the procedure to prevent hypocalcaemia. The extracted plasma volume (PV) was replaced with 5% albumin<sup>5</sup>.

The Haematology Service established indications, PV to be replaced, and the number and frequency of sessions in all patients based on the underlying disease and its clinical course.

The Pharmacy Service analysed the use of TPE for different pathologies by evaluating the appropriateness of indications using the criteria established by the ASFA and the available literature.

## Results

During the study period, TPE was ordered for 11 patients (8 women and 3 men) between 28 years and 72 years of age (median 46 years). Nine patients had pathologies of neurological origin (81.8% of patients), and 1 patient had Waldenström's macroglobulinemia. However, TPE was not performed in 1 patient with acute hypertriglyceridemia associated with severe pancreatitis (monitored in Intensive Care and Endocrinology and Nutrition Services) due to its successful treatment with standard measures (fluid therapy, insulin, diet).

In the group of 9 patients with neurological indications for different pathologies, TPE was used as first-line treatment in a patient with Guillain-Barré syndrome and as an alternative after the failure of standard treatment in the other 8 patients. In the haematologic patient with Waldenström's macroglobulinemia, TPE was used as a first-line treatment to reduce excess paraproteins prior to initiating specific treatment.

In all patients, a 5% human albumin solution equivalent to 1 to 1.5 PV was used as replacement fluid and adjusted according to patient tolerance. The mean replacement fluid volume was 1.27 PV.

During the study period, only 3 of the 10 treated patients underwent more than 1 TPE procedure. There was a median of 6 sessions per TPE procedure (range 1-12 sessions). The duration of each session ranged from 2 to 3 hours.

Concomitant medications administered during TPE were cyclosporine (1 patient), gentamicin (1 patient), amikacin (4 patients), and vancomycin (2 patients). Antiepileptic agents (phenobarbital, phenytoin, and valproic acid) were administered to 1 patient after TPE. Pharmacokinetic monitoring was used to determine and adjust the plasma levels of these agents<sup>5</sup>.

In all patients, the haematologist administered prophylactic oral calcium carbonate for hypocalcaemia before TPE and intravenous calcium after TPE as needed.

TPE was well tolerated in 70% of the patients, none of whom experienced adverse reactions. During the first session, 1 patient experienced nausea and vomiting, but subsequently showed improved tolerance to treatment. Two patients experienced central catheter-related infections.

Table 2 shows the characteristics of each patient.

## Discussion

In this case series, the most common pathologies were of neurological origin. However, the most favourable result was obtained in the haematologic patient with Waldenström's macroglobulinemia<sup>6,8</sup> (patient K; category I, grade 1C)<sup>1</sup> in whom hyperviscosity caused by high IgM-protein levels prevented the initiation of treatment. After a single first-line TPE session, treatment with bortezomib and corticosteroids could be initiated. Clinical and analytical stability was achieved, making it unnecessary to initiate treatment with rituximab as originally planned. Despite the complexity of the patient's condition, TPE improved the result of the pharmacological treatment, thus avoiding the use of more complex and expensive therapeutic measures. The literature reports the use of TPE as a pre-treatment measure to reduce hyperviscosity due to high IgM levels, given that hyperviscosity and IgM levels can be reduced by 60% and by 50%, respectively<sup>8</sup>.

Of the 2 neurological patients diagnosed with Guillain-Barré syndrome<sup>3,9</sup>, patient C received TPE as a first-line treatment (category I, grade

**Table 1.** Grades of recommendation and category for TPE of the American Society for Apheresis (ASFA)<sup>3</sup>

Grades of recommendation		Category
GRADE 1 Strong recommendation	GRADE 2 Weak recommendation	
Grade A	High-quality evidence based on randomized clinical trials without limitations	I TPE accepted as first-line therapy, either as a standalone treatment or in conjunction with other treatments
Grade B	Moderate-quality evidence based on randomized clinical trials with important limitations	II TPE accepted as second-line therapy, either as a standalone treatment or in conjunction with other treatments
Grade C	Low- or very low-quality evidence based on observational studies or case series	III The role of TPE is not well established, decision-making should be individualized
		IV TPE is ineffective and even harmful according to published evidence

TPE, Therapeutic plasma exchange. *Extracted from:* Laínez-Andrés JM *et al.* Recambio plasmático terapéutico: aplicaciones en Neurología. *Rev Neurol.* 2015;60(3):120-31

**Table 2.** Summary of patient characteristics and outcomes after TPE.

Patients	Age	Sex	Indication	Service	Course	No. TPE in 1 year	ASFA recommendation	Treatment line	Post-TPE outcome
A	28	M	Generalized myasthenia gravis, seronegative, resistant	Neurology	Refractory to immunosuppressants, IVIG, and corticosteroids	5	Category I, grade 1B	2nd	Partial response Good tolerance
B	69	F	Guillain-Barré syndrome with flaccid tetraparesis and areflexia	Neurology	Poor response to treatment with IVIG and corticosteroids	1	Category III, grade 2C	2nd	No response Good tolerance
C	62	F	Axonal Guillain-Barré syndrome	Neurology	Poor response to corticosteroids Possible compressive medullary syndrome	1	Category I, grade 1A	1st	No response Good tolerance
D	44	M	Bilateral retrobulbar optic neuromyelitis	Neurology	Severe anaphylactic reaction to rituximab	1	Category II, grade 1B	2nd	Good response Good tolerance
E	50	M	Progressive demyelinating polyradiculoneuropathy	Neurology	Good initial response to corticosteroids Subsequent IVIG treatment with poor response	1	Category I, grade 1B	2nd	Partial response Good tolerance
F	68	M	Eaton-Lambert syndrome	Neurology	No response to treatment	1	Category II, grade 2C	2nd	Good response Good tolerance Complications due to catheter infection Death
G	40	M	Refractory inflammatory myopathy	Neurology	Refractory to treatment with azathioprine, MTX, cyclosporine, cyclophosphamide, mycophenolate, rituximab	1	Category IV, grade 2C	2nd	Good response Nausea and vomiting at start of treatment Good overall tolerance
H	43	F	Hypertriglyceridemia	Endocrinology and Nutrition	Resolved in the ICU with intensive serum therapy, absolute diet, and insulin	0	Category III, grade 2C	Intention to treat	TPE not performed
I	72	M	Voltage-gated potassium channel antibody-associated encephalitis	Neurology	Anticonvulsants, corticosteroids (no response), IVIG (mild response)	2	Category III, grade 2C	2nd	Good response Complication due to catheter infection (resolved)
J	40	M	Voltage-gated potassium channel antibody-associated encephalitis	Neurology	IGIV, anticonvulsants, corticosteroids	2	Category III, grade 2C	2nd	Good temporary response Good tolerance
K	46	F	Waldenström's macroglobulinemia	Hematology	Anaemia due to chronic treatment TPE initiated to decrease paraproteins and initiate rituximab	1	Category I, grade 1C	1st	Good response Good tolerance

ASFA, American Society for Apheresis; ICU, Intensive Care Unit; IVIG, Intravenous immunoglobulin; MTX, Methotrexate; TPE, Therapeutic plasma exchange.

1A)]. After failing to respond to initial treatment, patient B received TPE as a second-line treatment (category III, grade 2C)<sup>1</sup>, with poor outcome. Despite the high grade of recommendation for TPE in patient C, the patient did not respond as expected and had to be referred to the Rehabilitation Service. Patient B did not respond to TPE, and the subsequent course of the disease was torpid.

Despite category III and grade 2C<sup>1</sup> for TPE, a very favourable initial response was obtained in the 2 patients (I and J) with voltage-gated potassium channel antibody-associated encephalitis<sup>10,11</sup>. Patient I was discharged with antiepileptic treatment without subsequent readmission, whereas in patient J, despite the good initial response to TPE, the course of the disease was torpid and further TPE procedures were performed after the study period.

The patient died. In line with results reported in the literature<sup>11</sup>, the patients experienced a subjective temporary improvement that was associated with the TPE procedure.

Myasthenia gravis (category I, grade 1B)<sup>1</sup> is a neurological indication for which TPE has been shown to be very effective. Patient A had generalized myasthenia gravis, seronegative, and refractory to treatment with immunosuppressants, intravenous immunoglobulins (IVIG), and steroids. TPE led to a partial improvement of symptoms. These results coincide with those of the published literature. A retrospective study by Kumar *et al.*<sup>12</sup> in 35 patients with myasthenia gravis showed short-term improvements in myasthenic seizures. Mandawat *et al.*<sup>13</sup> compared TPE and IVIG for the treatment of myasthenia gravis, and found that both treatments had clinically similar outcomes,

although they recommended IVIG for elderly patients with or without comorbidities and for all other patients with comorbidities. Trantafyllou *et al.*<sup>14</sup> suggested that periodic TPE is safe and effective in controlling the symptoms of patients with moderate to severe myasthenia gravis nonresponsive to immunosuppressive therapy.

TPE was performed in patient G (40 years, with refractory inflammatory myopathy)<sup>3,5</sup> who had been previously treated with azathioprine, methotrexate, cyclosporine, cyclophosphamide, mycophenolate, and rituximab without response. Although this disease is an indication (category IV, grade 2C) for TPE, this patient benefited from the procedure, with very positive results that led to hospital discharge with prednisone as the only treatment.

Patients D, E, and F had optic neuromyelitis, polyneuropathy, and Eaton-Lambert syndrome<sup>3</sup>, respectively. They had a good initial response to TPE, although the final outcomes differed between patients (see Table 2).

Adverse reactions to TPE were observed in only 30% of the patients, which is within the range described in the literature (25%-60%)<sup>5</sup>.

Since TPE may decrease the plasma levels of some drugs<sup>5</sup>, their pharmacokinetics should be monitored to ensure the efficacy of concomitant treatment.

In conclusion, 80% of the treated patients experienced improvements.

Although the ASFA guidelines were used to verify the appropriateness of the indications for TPE, no direct correlation was observed between the

grade of recommendation and the response obtained. This study and its conclusions may be limited by the small sample size.

## Funding

No funding declared.

## Conflict of interests

None declared.

## Contribution to scientific literature

This study provides information on the use of therapeutic plasma exchange in the treatment of selected pathologies in a tertiary care hospital. The relevance of this information lies in the variability found in the literature on indications, guidelines, results obtained, and interactions with standard treatment.

Therapeutic Plasma Exchange is used in the treatment of several autoimmune diseases. These diseases have a low incidence. Information on this procedure will enhance the provision of more comprehensive pharmaceutical care in Hospital Pharmacy Services and contribute to obtaining the best possible therapeutic outcomes.

## References

- Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML *et al.* Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Sixth Special Issue. *J Clin Apher.* 2013;28(3):145-284. [Consultado 15/02/2016]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jca.21276/epdf>
- Anaya F. Manual de aféresis terapéutica basada en la evidencia. 2012 [citado 22/08/2016]. Disponible en: [http://www.ucm.es/data/cont/docs/796-2016-05-09-Di.%20Anaya\\_Manual\\_aferesis\\_terapeutica\\_fernando\\_anaya.pdf](http://www.ucm.es/data/cont/docs/796-2016-05-09-Di.%20Anaya_Manual_aferesis_terapeutica_fernando_anaya.pdf)
- Lainez-Andrés JM, Gascón-Giménez F, Coret-Ferrer F, Casanova-Estruch B, Santonja JM. Recambio plasmático terapéutico: aplicaciones en Neurología. *Rev Neurol.* 2015;60(3):120-31. [Consultado 18/02/2016]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Miguel\\_Lainez/publication/271594512\\_Therapeutic\\_plasma\\_exchange\\_Applications\\_in\\_neurology/links/54f5d78e0cf27d8ed71cccc6.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Miguel_Lainez/publication/271594512_Therapeutic_plasma_exchange_Applications_in_neurology/links/54f5d78e0cf27d8ed71cccc6.pdf)
- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 274, (15 de noviembre de 2002).
- Pons-Estel GJ, Serrano R, Lozano M, Cid J, Cervera R, Espinosa G. Recambio plasmático en las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2013;14(2):43-50. [Consultado 24/02/2016]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-seminarios-fundacion-espanola-reumatologia-274-articulo-recambio-plasmatico-las-enfermedades-autoinmunes-S1577356613000183>
- Treon S. Proteasome inhibitors in Waldenström macroglobulinemia. *Blood.* 2013;122:3243-4. [Consultado 15/02/2016]. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/122/19/3243.long?ssso-checked=true>
- Ghobrial IM. Choice of therapy for patients with Waldenström macroglobulinemia. *J Clin Oncol.* 2013;31(3):291-3. [Consultado 15/02/2017]. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2012.46.6177>
- Siami GA, Siami FS. Plasmapheresis and paraproteinemia: cryoprotein-induced diseases, monoclonal gammopathy, Waldenström's macroglobulinemia, hyperviscosity syndrome, multiple myeloma, light chain disease, and amyloidosis. *Ther Apher.* 1999;3(1):8-19. [Consultado 17/02/2016]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1526-0968.1999.00146.x/abstract;jsessionid=AF521196CACA7D24F1E8F156AB48320C.f01t01>
- Gwathmey K, Balogun RA, Burns T. Neurologic indications for therapeutic plasma Exchange: 2013 update. *J Clin Apher.* 2014;29(4):211-9. [Consultado 20/02/2016]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jca.21331/abstract>
- Montojo MT, Petit-Pedrol M, Graus F, Dalmau J. Espectro clínico y valor diagnóstico de los anticuerpos contra el complejo proteico asociado a canales de potasio. *Neurología.* 2015;30(5):295-301. [Consultado 10/02/2016]. Disponible en: [http://ac.els-cdn.com/S2173580815000668/1-s2.0-S2173580815000668-main.pdf?\\_tid=4a9c1982-35b4-11e7-adac-00000aacb35f&acdnat=1494443592\\_f5481dd81acbff0b950a8afeb067ed9b](http://ac.els-cdn.com/S2173580815000668/1-s2.0-S2173580815000668-main.pdf?_tid=4a9c1982-35b4-11e7-adac-00000aacb35f&acdnat=1494443592_f5481dd81acbff0b950a8afeb067ed9b)
- Martin IW, Martin CL, Dunbar NM, Lee SL, Szczepiorkowski ZM. Therapeutic Plasma Exchange as a Steroid-Sparing Therapy in a Patient with Limbic Encephalitis Due to Antibodies to Voltage-Gated Potassium Channels. *J. Clin. Apher.* 2016;31:63-5. [Consultado 06/04/2016]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jca.21395/abstract>
- Rajesh K, Birinder SP, Gupta S, Singh G, Kaur A. Therapeutic plasma exchange in the treatment of myasthenia gravis. *Indian J Crit Care Med.* 2015;19(1): 9-13. [Consultado 15/03/2016]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4296418/>
- Mandawat A, Kaminski HJ, Gatter G, Katirji B, Alsheklee A. Comparative analysis of Therapeutic options used for Myasthenia Gravis. *Ann Neurol.* 2010;68(6):797-805. [Consultado 25/02/2016]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.22139/epdf>
- Triantafyllou NI, Grapsa EI, Karanzou E, Psimenou E, Laggurani A, Dimopoulos A. Periodic therapeutic plasma exchange in patients with moderate to severe chronic myasthenia gravis non-responsive to immunosuppressive agents: an eight year follow-up. *Ther Apher Dial.* 2009;13(3):174-8. [Consultado 22/02/2016]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1744-9987.2009.00684.x/epdf>

**Cómo citar este artículo/How to cite this article:**

· Fernández-Cañabate E, Fernández-Cañabate S. Rituximab intravítreo  
· como tratamiento de la recidiva de un linfoma no Hodgkin a nivel  
· intraocular. Farm Hosp. 2017;42(1):20-21.



CASO CLÍNICO

**Rituximab intravítreo como tratamiento de la  
recidiva de un linfoma no Hodgkin a nivel intraocular**

**Intravitreal rituximab for the treatment of intraocular  
relapse of non-Hodgkin's lymphoma**

Eva Fernández-Cañabate, Sonia Fernández-Cañabate

Servicio de Farmacia, Fundació Hospital de l'Espèrit Sant, Santa Coloma de Gramanet, Barcelona. España.

**Autor para correspondencia**

Eva Fernandez-Cañabate  
Avda. Mossèn Pons i Rabadà, s/n, 08923  
Sta. Coloma de Gramanet, Barcelona.

Correo electrónico:  
efernanc@hes.scs.es

Recibido el 19 de junio de 2017;  
aceptado el 17 de octubre de 2017.

DOI: 10.7399/fh.10830

**Resumen**

**Caso clínico:** Mujer de 58 años que presenta una recidiva de un linfoma difuso de células B grandes a nivel intraocular. Inicia tratamiento con rituximab intravítreo (1 mg/0,1 ml) con pauta semanal durante 4 semanas. Tras 12 meses de la última administración de rituximab intravítreo no se observan lesiones compatibles con linfoma ni reacciones adversas asociadas a su administración.

**Discusión:** El rituximab intravítreo ha resultado efectivo y seguro para el tratamiento de la recaída del linfoma no Hodgkin a nivel intraocular, induciendo su remisión completa y resultando ser una buena alternativa respecto a otras opciones terapéuticas con mayor número de reacciones adversas graves.

**Abstract**

**Clinical case:** A 58-year-old woman with intraocular relapse of a diffuse large B cell lymphoma. Weekly intravitreal rituximab (1 mg/0.1 ml) for 4 weeks were administered. 12 months after the last intravitreal rituximab dose, signs and symptoms of lymphomas or adverse reactions associated with intravitreal Rituximab administration were not observed.

**Discussion:** Intravitreal rituximab is an effective and safe treatment of intravitreal lymphoma, by inducing complete remission; it could be a good alternative to other therapeutic options with greater number of serious complications.

**Introducción**

Los linfomas se originan en los nódulos linfoides o en las mucosas asociadas a tejido linfoide (MALT). El linfoma MALT es un subtipo indolente de linfoma no Hodgkin (LNH) y está clasificado como linfoma de células B marginales extranodales. Los linfomas MALT rara vez se encuentran en el colon.

El linfoma colorrectal primario (LCP) es una enfermedad infrecuente, que representa el 0,2-0,6% de todas las neoplasias colorrectales. En un estudio publicado en 2016 donde se buscaban nuevos factores de riesgo para la recaída a nivel del sistema nervioso central (SNC) de los linfomas difusos de células B, no se describían casos de LCP<sup>1</sup>.

El linfoma vitreoretiniano primario (LVP) es una enfermedad rara, con una incidencia de 0,46 por 100.000 personas/año. El LVP es un LNH

agresivo de alto grado, que está estrechamente relacionado con el linfoma primario del SNC<sup>2</sup>.

Las terapias locales incluyen radiación ocular y quimioterapia intravítrea. No se ha realizado ningún estudio para comparar estas opciones de tratamiento, pero no parece haber diferencias con respecto al control local del tumor.

C. Chan *et al.* en su revisión del tratamiento del LVP recomendaron en pacientes sin afectación del SNC o sistémica, si sólo estaba afectado un ojo, tratamiento local (metotrexato y rituximab intravítreo administrados solos o con radioterapia). Si ambos ojos estaban afectados había preferencia por el tratamiento local, aunque no se podía descartar tratamiento sistémico. Si había afectación del SNC, se recomendaba tratamiento con altas dosis de metotrexato junto con tratamiento local<sup>3</sup>.

**PALABRAS CLAVE**

Rituximab; Linfoma primario de colon; Linfoma difuso de células B grandes; Linfoma vitreoretiniano; Inyección intravítrea; Linfoma no Hodgkin.

**KEYWORDS**

Rituximab; Primary colon lymphoma; Diffuse large B cell lymphoma; Vitreoretinal lymphoma; Intravitreal injection; Non Hodgkin's lymphoma.



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.

El tratamiento con radioterapia externa consigue una regresión local en el 85% de los casos; sin embargo, la alta tasa de complicaciones, principalmente cataratas y queratitis, y más raramente retinopatía por radiación y lesiones del nervio óptico, condicionan su uso<sup>4</sup>.

El metotrexato intravítreo 0,4 mg/0,1ml en pauta mensual, puede inducir remisión completa con un alto riesgo de queratitis grave asociada a inyecciones repetidas<sup>5</sup>.

El rituximab es un anticuerpo monoclonal dirigido al antígeno de membrana CD20, pero no puede atravesar la barrera hematoencefálica ni la barrera retiniana, por ello es necesario tratamiento a nivel ocular. Aunque existen pocos estudios y casos publicados de rituximab intravítreo, se ha utilizado con éxito en el tratamiento del LV, con escasos efectos secundarios. No se ha demostrado toxicidad a nivel retiniano y entre las complicaciones se han descrito hipertensión ocular transitoria e inflamación leve del polo posterior<sup>6,7</sup>.

Existe evidencia de que la combinación de metotrexato y rituximab intravítreo puede ser efectiva, sobre todo porque disminuye las múltiples dosis de metotrexato, reduciendo su toxicidad<sup>3</sup>.

## Descripción del caso

Mujer de 58 años, con antecedentes de LCP difuso de células grandes B en remisión completa desde hace 5 años. En agosto de 2015 es remitida al Servicio de Oftalmología por opacidad vítrea bilateral sin uveítis anterior asociada. Se realiza tratamiento con corticoides tópicos. Ante la falta de mejoría, se realiza *screening* según protocolo de uveítis posterior y resonancia magnética nuclear cerebral (RMNC). Se detectan serologías positivas para virus herpes zóster y herpes simple. Se inicia tratamiento con valganciclovir y corticoides sistémicos ante la duda de posible necrosis retiniana de origen herpético. La agudeza visual mejora levemente, pero en la exploración no se detecta mejoría, por lo que en enero de 2016 se decide realizar una biopsia vítrea del ojo izquierdo mediante vitrectomía posterior. La biopsia confirmó un proceso linfoproliferativo tipo B. Inmunohistoquímica positiva para CD20, CD10, Bcl6 y Bcl2; y negativa para CD3, CD5, CD23 y CD1. Se realizó estudio de extensión, observándose en la RMNC un engrosamiento de la mucosa del seno esfenoidal izquierdo.

Se comenta el caso en el Servicio de Hematología del hospital de referencia, y tras diagnóstico de recidiva a nivel intraocular (se observó población clonal B con clonalidad kappa en el estudio molecular y por citometría de flujo se observaron las mismas características que al diagnóstico del LCP) se decide tratar a la paciente como un linfoma cerebral (debido al gran riesgo de recaída a este nivel) y remitir para tratamiento quimioterápico sistémico con R-BAM (rituximab, carmustina, citarabina, metotrexato), seguido de trasplante hematopoyético autólogo.

## Bibliografía

1. Cai QQ, Hu LY, Geng QR, Chen J, Lu ZH, Rao HL, *et al.* New risk factors and new tendency for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study. *Chin J Cancer*. 2016;35(1):87.
2. Araujo I, Coupland SE. Primary vitreoretinal lymphoma. A review. *Asia-Pacific J Ophthalmol*. 2017;6:282-9.
3. Chan C, Rubenstein JL, Coupland SE, Davis JL, Harbour JW, Johnston PB *et al.* Primary Vitreoretinal Lymphoma: A Report from an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Symposium. *The Oncologist*. 2011;16:1589-99.
4. Cheah CY, Milgrom S, Chihara D, Gombos DS, Pinnix CC, Bouthaina SD, *et al.* Intensive chemoimmunotherapy and bilateral globe irradiation

as initial therapy for primary intraocular lymphoma. *Neuro Oncol*. 2016;18(4):575-81.

5. Smith JR, Rosenbaum JT, Wilson DJ, Doolittle ND, Siegal T, Neuwelt EA *et al.* Role of intravitreal methotrexate in the management of primary central nervous system lymphoma with ocular involvement. *Ophthalmology*. 2002;109(9):1709.

6. Larkin KL, Saboo US, Comer GM, Forooghian F, Mackensen F, Merrill P *et al.* Use of intravitreal rituximab for treatment of vitreoretinal lymphoma. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(1):99-103.

7. Hashida N, Ohguro N, Nishida K. Efficacy and Complications of Intravitreal Rituximab Injection for Treating Primary Vitreoretinal Lymphoma. *Transl Vis Sci Technol*. 2012;1(3):1.

Después de valorar las opciones de tratamiento, se decide iniciar rituximab intravítreo 1 mg/0,1ml con pauta semanal durante 4 semanas en ambos ojos, junto con la quimioterapia sistémica. Desde el Servicio de Farmacia, se elaboraron por primera vez todas las preparaciones en cabina de flujo laminar vertical, cargando en una jeringa de tuberculina, 0,1ml de rituximab. La preparación no requería de ninguna dilución. Se estableció una estabilidad de 24 horas.

A los 12 meses de haber finalizado el tratamiento, no se observaron lesiones compatibles con linfoma, ni reacciones adversas asociadas a la administración de rituximab intravítreo.

## Discusión

El LCP es una enfermedad infrecuente y no se han encontrado casos en la literatura de diseminación en SNC. Las manifestaciones clínicas del LV son inespecíficas, lo que hace que se asocie a un pronóstico pobre debido a retrasos en el diagnóstico y a la falta de terapias efectivas.

Araujo *et al.* en su revisión del tratamiento de la LVP establecieron que el objetivo era erradicar las células cancerosas, eliminando el potencial reservorio de enfermedad que pudiera ser causa de recurrencia o infiltración en el SNC, y resaltando que el tratamiento requería de un abordaje multidisciplinar<sup>2</sup>.

En nuestro caso, se eligió tratamiento sistémico con R-BAM más tratamiento local con rituximab intravítreo en forma de uso compasivo. La elección de rituximab se estableció en base a la remisión completa conseguida en el tratamiento del LCP y por el menor número de reacciones adversas. Además, se tuvo en cuenta que, en caso de resistencia o recidiva, rituximab podría asociarse a metotrexato en el tratamiento.

Se debe tener en cuenta la importancia del Servicio de Farmacia en la preparación de quimioterapias intravítreas para las cuales no existen presentaciones comerciales adecuadas.

En nuestro caso, podemos concluir que el uso de rituximab intravítreo para el tratamiento del LV ha resultado efectivo y seguro, induciendo remisión completa, y siendo una buena alternativa a otras opciones terapéuticas con mayor número de reacciones adversas graves.

## Financiación

Sin financiación.

## Conflicto de intereses

Sin conflictos de interés.

**Cómo citar este artículo/How to cite this article:**

- González-Vaquero D, Martínez-de la Plata JE, Martos-Rosa A,
- Acosta-Robles PJ, Morales-Molina JA. Pancitopenia retardada
- secundaria a tratamiento con levofloxacin: a propósito de un caso.
- Farm Hosp. 2018;42(1):22-24.



CASO CLÍNICO

**Pancitopenia retardada secundaria a tratamiento con levofloxacin: a propósito de un caso**

**Delayed pancytopenia due to treatment with levofloxacin: A case report**

Diana González-Vaquero, Juan Enrique Martínez-de la Plata, Alba Martos-Rosa, Pedro José Acosta-Robles, José Antonio Morales-Molina

Unidad de Gestión Clínica Interniveles de Farmacia, Agencia Pública Sanitaria, El Ejido, Almería. España.

**Autor para correspondencia**

Diana González Vaquero  
 Agencia Pública Sanitaria Poniente.  
 Unidad de Gestión Clínica  
 Interniveles de Farmacia. 04700.  
 El Ejido, Almería. España.

Correo electrónico:  
 diana\_gv53@hotmail.com

Recibido el 31 de julio de 2017;  
 aceptado el 15 de octubre de 2017.

DOI: 10.7399/fh.10861

**Introducción**

Reemplazar una articulación por una prótesis es una técnica eficaz y segura que mejora la calidad de vida de los pacientes. Dentro de las posibles complicaciones tras inserción de prótesis, se encuentran las infecciones (1-2%), que requieren terapia antimicrobiana<sup>1,2</sup>. Los microorganismos frecuentemente responsables de estas infecciones son estafilococos coagulasa negativos, *Staphylococcus aureus*, estreptococos, bacilos Gram negativos, enterococos y anaerobios<sup>3</sup>.

Presentamos el caso de una paciente con infección de prótesis de cadera que desarrolló pancitopenia retardada, tras tratamiento con rifampicina y levofloxacin.

**Descripción del caso**

Paciente mujer, 73 años, sin alergias medicamentosas conocidas y lupatológica. Presenta psoriasis tratada con metotrexato 15 mg/semanal, hipertensión tratada con bisoprolol 2,5 mg/24 h y olmesartán/hidroclorotiazida 40/25 mg/24 h e hipercolesterolemia controlada con simvastatina 20 mg/24 h.

Consulta con Traumatología por aflojamiento de cadera derecha (reemplazada en 2006), con dolor continuo incesante en reposo. La gammagrafía (Tecnecio 99 metaestable) muestra movilización de prótesis. Mediante artrocentesis de cadera, se aíslan en líquido sinovial *Staphylococcus epidermidis* resistente a metilina (3/3 muestras) y *Staphylococcus aureus* sensible a metilina (2/3 muestras). La paciente está afebril.

Ingres para cirugía de prótesis de cadera en dos tiempos. Se suspende metotrexato precirugía. Se efectúa extracción del implante y colocación del espaciador y se inicia tratamiento antibiótico dirigido con rifampicina 600 mg/24 h iv, levofloxacin 500 mg/12 h iv y vancomicina 1 g/12 h iv (suspendida tras resultado del antibiograma) (Tabla 1). En muestras de cultivo enviadas crece *S. epidermidis* resistente a metilina fenotípicamente idéntico al anterior. Posquirófano inmediato sin complicaciones. Paciente estable y afebril.

Al cuarto día poscirugía presenta una hemoglobina en descenso progresivo, requiriendo dos concentrados de hematíes (Hb: 7,8 g/dl) (Tabla 2). Se objetiva un descenso continuado de reactantes fase aguda, cadera con discreto eritema y tumefacción y dolor a palpación profunda que no impresiona de complicaciones en ecografía.

Tras 19 días poscirugía, debutan leucopenia y trombopenia y, tras 25 días, se objetiva pancitopenia en progresión (Tabla 2), por lo que se suspende levofloxacin y rifampicina por sospecha de toxicidad farmacológica y se inicia clindamicina 600 mg/8 h iv y fosfomicina 1 g/8 h iv. Se realiza aspirado de médula ósea por reticulocitos bajos que sugiere aplasia medular y se transfunden dos concentrados de hematíes y uno de plaquetas. Para despistaje de leucemia aguda, se deriva a Hematología, donde otra punción de médula ósea confirma ausencia de población patológica. Reingresa en Traumatología, interpretándose cuadro hematológico yatrogénico. Ante la buena evolución clínica, tras 32 días se suspenden fosfomicina y clindamicina y se reinicia levofloxacin 500 mg/12 h oral y rifampicina 600 mg/24 h oral con buena

**PALABRAS CLAVE**

Levofloxacin; Pancitopenia; Retardada; Quinolonas; Cirugía.

**KEYWORDS**

Levofloxacin; Pancytopenia; Delayed; Quinolones; Surgery.



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.

**Tabla 1.** Tratamiento farmacológico.

Día 1 (cirugía Primer tiempo)	Día 4 (anemización)	Día 25 (pancitopenia en progresión)	Día 57 (normalización del recuento hematológico)	Día 85 (pancitopenia)
- Fentanilo 0,15 mg perfusión epidural - Levobupivacaína 125 mg perfusión epidural - Ácido fólico 10 mg /24 h oral - Hierro (III) 100 mg/48 h IV - Lactulosa 10 g/24 h oral - Paracetamol 1g/8 h IV - Omeprazol 40 mg/24 h IV - Enoxaparina 40 mg/24 h subcutánea - Rifampicina 600 mg/24 h IV - Levofloxacino 500 mg/12 h IV - Vancomicina 1 g/24 h IV	<i>Se suspende:</i> Vancomicina y perfusión epidural  <i>Resto de tratamiento igual</i>	<i>Se suspende:</i> Levofloxacino y rifampicina  <i>Se añade:</i> - Fosfomicina 1 g/8 h IV - Clindamicina 600 mg/8 h IV - Bisoprolol 2,5 mg/24 h oral  <i>Resto de tratamiento igual</i>	<i>Se suspende:</i> Fosfomicina y clindamicina  <i>Se añade:</i> - Levofloxacino 500 mg/12 h oral - Rifampicina 600 mg/24 h oral  <i>Resto de tratamiento igual</i>	<i>Se suspende:</i> Rifampicina y levofloxacino  <i>Resto de tratamiento igual</i>

**Tabla 2.** Recuento celular.

Día	Hemoglobina (g/dl [Rango normal: 12-16 g/dl])	Plaquetas x103/mcl [Rango normal: 130-450 x103/mcl]	Leucocitos x103/mcl [4,5-11,5 x103/mcl]
Día 1 (cirugía primer tiempo)	10,5	250	6,1
Día 4 (anemización)	7,8	214	6,25
Día 19 (pancitopenia)	8,5	97	2,86
Día 25 (pancitopenia en progresión)	6,1	26	1,63
Día 57 (normalización del recuento hematológico)	10,8	162	4,99
Día 85 (pancitopenia)	7,5	92	2,23

tolerancia, procediendo al alta domiciliaria con tratamiento habitual y terapia antibiótica.

Se programa segundo ingreso para retirar espaciador y colocar prótesis definitiva. En preoperatorio PCR normal y test de  $\alpha$ -defensina negativo. Ante anemia posquirúrgica por sangrado, se transfunden dos concentrados de hemafías y se inicia rifampicina 600 mg/24 h y levofloxacino 500 mg/12 h iv. Tras 28 días (85 días desde el inicio del episodio), se objetiva una nueva pancitopenia secundaria a aplasia medular, con frotis sin grandes hallazgos y reticulocitosis 0%. Se transfunden dos concentrados de hemafías sin precisar transfusión de plaquetas. La pancitopenia revierte tras cese de antibióticos. El paciente se encuentra afebril en todo momento y con buena evolución, por lo que se procede al alta.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Lexicom, Pubmed y Cochrane ante la sospecha de pancitopenia secundaria a rifampicina y levofloxacino. No se asoció pancitopenia con ninguno de los otros fármacos prescritos junto a levofloxacino y rifampicina.

## Discusión

La pancitopenia periférica es una disminución del número de glóbulos rojos, plaquetas y glóbulos blancos por disfunción de la médula ósea (aplasia medular o leucemia entre otros) o por aumento de la destrucción periférica de las diferentes líneas celulares.

La pancitopenia por levofloxacino se encuentra descrita en la ficha técnica como un efecto adverso de frecuencia desconocida<sup>5</sup>. En la revisión bibliográfica, se encontró un caso descrito de pancitopenia secundaria a levofloxacino en paciente con enfermedad pélvica inflamatoria tras 9 días de tratamiento<sup>6</sup> y dos casos similares con ciprofloxacino, en 2 pacientes con fiebres tifoideas que desarrollaron pancitopenia periférica secundaria tras 7 días de tratamiento con ciprofloxacino<sup>7</sup>.

Nuestra paciente presentó pancitopenia tras el inicio de tratamiento con levofloxacino y rifampicina en dos ocasiones (a los 19 y 28 días), revirtiendo tras suspensión del tratamiento en ambos casos, lo que hizo sospechar de efecto adverso secundario al tratamiento con levofloxacino.

A diferencia de los casos reportados, en que la pancitopenia se estableció a los 7-9 días de tratamiento con la quinolona, el caso que describimos desarrolló pancitopenia tras 19 y 28 días de tratamiento en ambas ocasiones, por lo que presentó pancitopenia retardada con respecto a lo descrito en la bibliografía.

Analizando el caso, mediante la escala de Naranjo y cols., para evaluar la posible relación causal de la pancitopenia retardada secundaria al uso de levofloxacino, resultó una puntuación de 5, calificada como "probable"<sup>8</sup>.

A pesar de estar en tratamiento con enoxaparina, medicamento para el cual también está descrita pancitopenia temprana (6 días)<sup>9</sup>, cabe destacar que nuestra paciente desarrolló la pancitopenia retardada tras el inicio de tratamiento con levofloxacino y recuperó el recuento de células tras su suspensión, lo que nos llevó a sospechar que la toxicidad hematológica retardada era secundaria al tratamiento antibiótico con levofloxacino.

Las infecciones de prótesis de cadera son un problema a diario en la práctica clínica. Una estrategia habitual en el manejo de infección de prótesis complicadas es el uso de levofloxacino. Las quinolonas, como grupo farmacológico, tienen filiada una posible toxicidad hematológica a los 7-9 días, pero en nuestro caso la pancitopenia se presentó a los 19 y 28 días, siendo retardada con respecto a lo descrito en la bibliografía existente hasta el momento. Dada la novedad del efecto adverso que presentamos, habría que realizar un seguimiento más cercano a los pacientes en tratamiento prolongado con levofloxacino, ya que aunque la pancitopenia no está reportada como efecto adverso frecuente, puede tener consecuencias fatales para los pacientes.

## Financiación

No se han recibido fondos ni donaciones para realizar este trabajo.

## Conflicto de intereses

Ninguno de los autores presenta conflicto de intereses.

El trabajo no ha sido presentado previamente en ningún congreso ni reunión científica.

## Bibliografía

1. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM *et al.* Diagnosis and management of prosthetic joint infection: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2013;56(1):e1-e25. DOI: 10.1093/cid/cis803
2. Widmer AF. New developments in diagnosis and treatment of infection in orthopedic implants. *Clin Infect Dis.* 2001;33 Suppl 2:S94-106. DOI: 10.1086/321863
3. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med.* 2004;351(16):1645-54. DOI: 10.1056/NEJMra040181
4. Mensa J, Gatell J, García-Sánchez JF. Guía de terapéutica antimicrobiana 2016. 24ª ed. Barcelona: Editorial Antares; 2015.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro información online de medicamentos (CIIMA). Técnica del medicamento: Tavanic 500 mg. España. [Consultado 10/09/2017]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/62065/62065\\_ft.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/62065/62065_ft.pdf)
6. Deng JY, Tovar JM. Pancytopenia with levofloxacin therapy for pelvic inflammatory disease in an otherwise healthy young patient. *Ann Pharmacother.* 2006;40(9):1692-3. DOI: 10.1345/aph.1G734
7. Dutta TK, Badhe BA. Ciprofloxacin-induced bone marrow depression. *Postgrad Med J.* 1999; 75(887):571-3.
8. 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(2):239-45.
9. Sari I, Davutoglu V. Enoxaparin-induced reversible pancytopenia. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2007;13(4):453-4. DOI: 10.1177/1076029607304099



**Cómo citar este artículo/How to cite this article:**

- Rodríguez-Ferreras A, Velasco-Roces L, Lázaro-López E, Zapico-García I.
- Infección pulmonar polimicrobiana asociada al uso de idelalisib.
- Farm Hosp. 2018;42(1):25-26.



## CASO CLÍNICO

**Infección pulmonar polimicrobiana asociada al uso de idelalisib****Polymicrobial lung infection associated with idelalisib administration**

Adrián Rodríguez-Ferreras, Lucía Velasco-Roces, Eva Lázaro-López, Isabel Zapico-García

Unidad de Gestión Clínica de Farmacia, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias. España.

**Autor para correspondencia**

Adrián Rodríguez Ferreras  
Avda. Roma, s/n, 33011 Oviedo, Asturias.

Correo electrónico:  
adrianrf7@gmail.com

· Recibido el 11 de agosto de 2017;  
· aceptado el 23 de octubre de 2017.

· DOI: 10.7399/fh.10866

**Introducción**

Idelalisib es un inhibidor selectivo de la fosfatidilinositol 3-quinasa p110δ, cuya señalización es hiperactiva en muchas leucemias y linfomas de células B<sup>1,2</sup>.

Se han documentado infecciones graves y mortales con idelalisib asociadas a *Pneumocystis jirovecii* (NPJ) y Citomegalovirus (CMV). La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en base a las conclusiones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo ha establecido recomendaciones de uso tras realizarse la reevaluación europea del balance beneficio-riesgo del fármaco (Nota informativa AEMPS (7/2016)). Es preciso administrar profilaxis contra NPJ durante el tratamiento con idelalisib, manteniéndola 2-6 meses tras la interrupción del mismo, además de realizar regularmente una valoración clínica y analítica de infección por CMV, especialmente en pacientes con serología positiva o con antecedentes de infección. Los pacientes con viremia deben ser estrechamente monitorizados, debiéndose valorar la suspensión del tratamiento en caso de aparición de sintomatología clínica y mientras no se resuelva la infección<sup>3,4</sup>.

**Descripción del caso**

Se describe el caso de un paciente varón de 68 años diagnosticado de leucemia linfática crónica (LLC) estadio B de Binet (Zap-, CD38+, deleción 13q y TP53-). El paciente recibió, durante 7 años, tratamientos secuenciales con rituximab-fludarabina-ciclofosfamida, rituximab-bendamustina y rituximab-clorambucilo. Ante la tercera progresión y dado que mantenía buen estado general, se inició cuarta línea con idelalisib-rituximab. Se descartó ibrutinib debido al riesgo de eventos adversos cardiovasculares al presentar el paciente una arritmia de base en tratamiento con digoxina<sup>5</sup>.

Los controles microbiológicos previos al inicio del tratamiento, siguiendo las recomendaciones de la AEMPS, resultaron negativos (CMV indetectable, linfocitos 136.000/μL y neutrófilos 8.100/μL). Se instauró profilaxis con cotrimoxazol. El rituximab fue suspendido tras un único ciclo por hiperleucocitosis (linfocitos 379.000/μL). Continuó idelalisib en monoterapia con respuesta subóptima: disminución de adenopatías con incremento progresivo del recuento linfocitario. No se realizaron controles periódicos de carga viral por CMV para verificar que la serología continuaba siendo negativa.

Tres meses tras iniciar idelalisib, el paciente experimentó cuadro febril de 40 °C (linfocitos 498.000/μL, neutrófilos 28.000/μL, procalcitonina 4,37 ng/mL), pautándose tratamiento empírico con amoxicilina/clavulánico con aparente resolución del proceso. No se valoró una posible infección por CMV en este caso. Quince días después ingresó por infección respiratoria de vías bajas con compromiso respiratorio y deterioro general importante. Inició tratamiento con levofloxacino (500 mg/12h IV), asociando ganciclovir (5 mg/kg/12 h) a las 48 horas ante sospecha de infección por CMV, suspendiéndose idelalisib. Dada la tórpida evolución, el paciente pasó a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para monitorización estrecha y soporte ventilatorio mecánico. En los lavados nasales y broncoalveolares se documentaron, además de CMV (254.132 copias), NPJ y *Aspergillus niger*. En este contexto, se amplió el espectro de tratamiento con pentamidina (4 mg/kg/24 h) y voriconazol (200 mg/12 h).

Una vez controlado el cuadro crítico (mejoría de lesiones pulmonares y disminución de copias de CMV, <500) el paciente fue trasladado a la unidad de hospitalización con mantenimiento de respiración asistida, instaurándose tratamiento de mantenimiento con ganciclovir (5 mg/kg/día) 15 días más y pentamidina (4 mg/kg/24 h) 21 días más.

Tras 36 días de ingreso, el paciente fue dado de alta con recomendación de mantenimiento de fisioterapia respiratoria y soporte nutricional,

**PALABRAS CLAVE**

Idelalisib; Infección pulmonar; Leucemia linfática crónica; Citomegalovirus; Seguridad; Hematología.

**KEYWORDS**

Idelalisib; Lung infection; Chronic lymphocytic leukemia; Cytomegalovirus; Safety; Hematology.



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.

además de tratamiento con cotrimoxazol 3 días a la semana, voriconazol 200 mg/12h y valganciclovir 450 mg/12 h. No se indicó ningún tratamiento activo para la LLC; actualmente la enfermedad se encuentra en progresión ganglionar.

## Discusión

La incidencia de efectos adversos de tipo infeccioso asociados al tratamiento con idelalisib está ampliamente descrita en la literatura, requiriendo la suspensión del fármaco en varios de los casos recogidos<sup>6,7</sup>. Además, resultados de ensayos clínicos interrumpidos indican un aumento de la mortalidad en pacientes tratados con idelalisib debido a infecciones graves por NPJ y CMV<sup>8</sup>, por lo que la Food and Drug Administration (FDA) advirtió de su gravedad a través de un *black box warning*<sup>9</sup>.

En este caso, se cumplieron las recomendaciones sobre valoración inicial de infección por CMV y profilaxis con cotrimoxazol. Sin embargo, esta vigilancia no se mantuvo en el tiempo, obviándose las directrices sobre continua monitorización clínica y analítica requeridas. El paciente desarrolló una infección respiratoria con serio compromiso vital, identificándose los siguientes microorganismos: NPJ, CMV y *Aspergillus niger*. La gravedad del cuadro motivó la suspensión definitiva del tratamiento con idelalisib. El primer episodio febril fue catalogado como neumonía adquirida en la

comunidad de tipo bacteriano, sin plantear la posibilidad de otro origen, aun tratándose de un paciente hematológico de larga evolución y en tratamiento con idelalisib. La sospecha y posterior identificación de la etiología de la infección respiratoria se produjo 15 días tras el primer episodio febril y en su segunda visita al hospital. El retraso en el inicio de un tratamiento dirigido supuso el agravamiento del cuadro y el posterior ingreso en UCI.

La formación y experiencia en el manejo de los medicamentos y la iatrogenia derivada de los mismos es clave en un Servicio de Urgencias Hospitalarias. Considerando el creciente número y variedad de nuevos principios activos, sumado a la complejidad cada vez mayor de los pacientes atendidos, se hace cada vez más necesaria la participación activa de los farmacéuticos hospitalarios en estos Servicios.

En estas situaciones, y ante la falta de alternativas terapéuticas, es importante realizar una exhaustiva valoración del balance beneficio-riesgo de los tratamientos oncohematológicos.

## Financiación

Sin financiación.

## Conflicto de intereses

Sin conflictos de interés.

## Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de idelalisib (Zydelig®) en leucemia linfocítica crónica. [Consultado 8/2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPTidelalisibzydelig-LLC.pdf>
2. European Medicines Agency. Ficha técnica idelalisib (Zydelig®). [Consultado 8/2017]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/003843/WC500175377.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/003843/WC500175377.pdf)
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Idelalisib (Zydelig®): conclusiones de la reevaluación europea de su balance beneficio riesgo. [Consultado 10/2017]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH\\_FV\\_14-idelalisib.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH_FV_14-idelalisib.pdf)
4. Coutré SE, Barrientos JC, Brown JR, de Vos S, Furman RR, Keating MJ, et al. Management of adverse events associated with idelalisib treatment: expert panel opinion. *Leuk Lymphom*. 2015;56(10):2779-86. DOI: 10.3109/10428194.2015.1022770
5. Brown JR, Maslehi J, O'Brien S, Ghia P, Hillmen P, Cymbalista F, et al. Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials. *Haematologica*. 2017;102(10):1796-805. DOI: 10.3324/haematol.2017.171041
6. de Weerdt I, Koopmans SM, Kater AP, van Gelder M. Incidence and management of toxicity associated with ibrutinib and idelalisib: a practical approach. *Haematologica*. 2017;102(10):1629-39. DOI:10.3324/haematol.2017.164103
7. Cheah CY, Fowler NH. Idelalisib in the management of lymphoma. *Blood*. 2016;128(3):331-6. DOI: 10.1182/blood-2016-02-702761
8. Barr PM, Saylor GB, Spurgeon SE, Cheson BD, Greenwald DR, O'Brien SM, et al. Phase 2 study of idelalisib and entospletinib: pneumonitis limits combination therapy in relapsed refractory CLL and NHL. *Blood*. 2016;127(20):2411-5. DOI: 10.1182/blood-2015-12-683516
9. Abou Zahr A, Bose P, Keating MJ. Pharmacotherapy of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(9):857-73. DOI: 10.1080/14656566.2017.1324420

**Cómo citar este artículo/How to cite this article:**

- Panfín C, Letellez J, Calzas J, Mohedano E. Identificación indirecta de reacción de hipersensibilidad a etopósido mediada por polisorbato 80. Farm Hosp. 2018;42(1):27-28.



## CASO CLÍNICO

## Identificación indirecta de reacción de hipersensibilidad a etopósido mediada por polisorbato 80

### Indirect identification of hypersensitivity reaction to etoposide mediated by polysorbate 80

Carmen Panfín<sup>1</sup>, Javier Letellez<sup>2</sup>, Julia Calzas<sup>1</sup>, Ester Mohedano<sup>3</sup><sup>1</sup>Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada. España.<sup>2</sup>Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada. España.<sup>3</sup>Servicio de Alergología, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada. España.**Autor para correspondencia**

Carmen Panfín González  
Hospital Universitario de Fuenlabrada.  
Calle Camino del Molino, 2. 28942.  
Fuenlabrada, Madrid. España.

Correo electrónico:  
mariadelcarmen.pantin@salud.  
madrid.org

Recibido el 3 de septiembre de 2017;  
aceptado el 5 de noviembre de 2017.

DOI: 10.7399/fh.10882

**Introducción**

La combinación de platinos y etopósido es el tratamiento de primera línea del cáncer microcítico de pulmón. Aproximadamente, entre el 1 y el 3% de los pacientes que reciben etopósido por vía intravenosa desarrollan alguna reacción de hipersensibilidad (RH) a los pocos minutos de iniciar la infusión del fármaco<sup>1</sup>.

El mecanismo preciso que desencadena la RH tras la administración de etopósido no está dilucidado, pudiendo estar relacionado con el propio principio activo o con el polisorbato 80<sup>2</sup>, excipiente utilizado como disolvente. El polisorbato 80, por sí mismo, ha demostrado producir hipotensión, taquicardia y liberación de histamina<sup>3</sup>.

Las RH a etopósido intravenoso, generalmente, remiten al interrumpir la infusión intravenosa y con la administración de glucocorticoides y antihistamínicos<sup>4</sup>. Ante la necesidad de continuación del tratamiento, se han descrito varias estrategias que permiten su administración:

1. Disminuir la velocidad de infusión y/o concentración de la preparación junto con la administración de premedicación con corticoides y antihistamínicos.
2. Sustitución del etopósido por fosfato de etopósido, profármaco hidrosoluble del mismo, que no contiene polisorbato como excipiente en su formulación. Sin embargo, no está comercializado en España.
3. Aplicación de un protocolo de desensibilización a etopósido basándose en la reintroducción gradual de pequeñas cantidades del medicamento causante de la RH, administrándolo en periodos de tiempo prolongados (4-12 horas), hasta alcanzar la dosis terapéutica. De estos protocolos, destaca la desensibilización rápida en 12 pasos de Castells<sup>5</sup>. Se trata de un esquema con tres soluciones del fármaco, las cuales se administran en 12 pasos en las que se va aumentando de forma

progresiva la velocidad de infusión y la concentración del fármaco, administrando la dosis total en un periodo de 6 a 8 horas.

4. Emplear etopósido oral, una formulación de etopósido que no contiene el disolvente polisorbato 80 y con el que no se han descrito RH.

**Descripción del caso**

Mujer de 62 años, raza blanca, exfumadora (índice paquetes año: 12) e hipertensión arterial en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Es diagnosticada en agosto de 2016 de carcinoma microcítico pulmonar izquierdo (TNM: T1bN3M1b, estadio IV) a raíz de estudio por clínica constitucional. Recibió el primer ciclo de tratamiento quimioterápico, con esquema cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> día 1 y etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> días 1-3 cada 21 días sin incidencias. Posteriormente, se inició la administración de 150 mg de etopósido Sandoz® el primer día del segundo ciclo a una concentración de la dilución de 0,15 mg/ml en una perfusión de 60 minutos de forma análoga al primer ciclo. Tras la administración de 30 ml, la paciente presentó una erupción urticariforme y pruriginosa generalizada. Se objetivó hipoxemia sin broncoespasmo y tensión arterial de 182/90 mmHg. Se suspendió inmediatamente la infusión de etopósido y se administró dexclorfeniramina 5 mg, hidrocortisona 100 mg y oxigenoterapia, con remisión del cuadro. Se decidió no administrar el etopósido y unas horas más tarde se administró el cisplatino con buena tolerancia. La reacción adversa fue comunicada al Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano.

Fue valorada por el servicio de alergología un día después, realizándose estudio alergológico en el que, debido a la relativamente baja incidencia de RH a etopósido (1-3%), se consideró la posibilidad de que la reacción fuera mediada por el polisorbato 80. Ante la necesidad de no retrasar

**PALABRAS CLAVE**

Etopósido; Polisorbato 80; Hipersensibilidad.

**KEYWORDS**

Etoposide; Polysorbate 80; Hypersensitivity.



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.

la administración de la quimioterapia y la no disponibilidad de polisorbato 80, se planificó un estudio alergológico en el que de forma indirecta se pudiera determinar la posible causalidad de dicho excipiente en la RH.

Para ello, se realizaron las pruebas cutáneas (PC) habituales según protocolo de alergología. Se llevaron a cabo PC en prick test e intradermoreacción con Etopósido Vepesid®, Etopósido Sandoz® y Docetaxel Actavis®. Este último fármaco contiene el polisorbato 80 y la paciente no se había expuesto a él previamente.

Los resultados obtenidos en las PC se muestran en la tabla 1.

**Tabla 1. Resultado de las PC**

Fármacos	Prick test	Intradermoreacción 1/10	Intradermoreacción sin diluir
Etopósido Vepesid® oral (sin polisorbato 80)	Negativo	-	Negativo
Etopósido Sandoz® intravenoso (con polisorbato 80)	Negativo	Positivo	-
Docetaxel Actavis® intravenoso (con polisorbato 80)	Negativo	Positivo	-

En total, ha recibido tratamiento quimioterápico con cinco ciclos de cisplatino y etopósido oral, y radioterapia adyuvante (dosis total 30 Gy), con datos de respuesta parcial en las pruebas de imagen y excelente tolerancia al cambio.

## Discusión

En el caso que nos ocupa, se describe la posibilidad de una detección indirecta de la RH debida a polisorbato 80, ante la falta de materia prima para la realización de PC en prick test e intradermoreacción.

La determinación del polisorbato 80 como agente etiológico de la RH, ha permitido continuar el tratamiento quimioterápico con etopósido oral con un régimen con evidencia que respalda su uso en el tratamiento del cáncer microcítico de pulmón<sup>5</sup>.

La falta de identificación del agente causal hubiese generado la aplicación de un protocolo de desensibilización en 12 pasos, suponiendo un posible perjuicio en la calidad de vida por la mayor estancia en hospital de día, o el cambio de esquema terapéutico a protocolos con menor evidencia o eficacia. La utilización de estos protocolos estaría justificada en aquellos pacientes en los que prescindir de ese tratamiento podría suponer un importante detrimento en su expectativa de vida.

## Financiación

Sin financiación.

## Bibliografía

- Lindsay H, Gaynon P. Anaphylactic reaction to etoposide phosphate. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(4):765. DOI:10.1002/pbc.24183
- Weiss RB. Hypersensitivity reactions. *Semin Oncol*. 1992;19(5):458-77.
- Coors EA, Seybold H, Merk HF, Mahler V. Polysorbate 80 in medical products and nonimmunologic anaphylactoid reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95:593-9. DOI:10.1016/S1081-1206(10)61024-1
- Mullera-Martí M, Riba-Solé M, Fernández de Gamarra-Martínez E y Mangues-Bafalluy A. Hypersensitivity reaction to etoposide. A case report. *Farm Hosp*. 2014;38(3):255-6. DOI:10.7399/fh.2014.38.3.702
- Castells M, Sancho-Serra M, Simarro M. Hypersensitivity to antineoplastic agents: mechanisms and treatment with rapid desensitization. *Cancer Immunol Immunother*. 2012;61:1575-84. DOI:10.1159/000335637
- Yersal O, Barutca S, Meydan N. Etoposide hypersensitivity. *J BUON*. 2013;18(2):547-8.

Al obtener un resultado negativo en prick test, se realizó la PC en intradermoreacción con los mismos fármacos. Se obtuvo un resultado positivo para los fármacos que contienen polisorbato 80 y un resultado negativo para Etopósido Vepesid® que no contiene dicho excipiente.

Por ello, se puede inferir que la RH pudiera estar mediada por polisorbato 80 y no por el propio principio activo. Así pues, se decidió continuar la administración de los ciclos de quimioterapia sustituyendo etopósido intravenoso por dosis equivalentes de etopósido oral, puesto que la paciente no estaba sensibilizada a dicho fármaco.

## Presentación en congresos

No ha sido presentado anteriormente en ningún congreso o cualquier otro medio de difusión.

## Conflicto de intereses

Sin conflictos de interés.

## Aportación a la literatura científica

La administración de etopósido presenta una incidencia de reacciones infusionales situada entre el 1 y el 3% de las administraciones. En el caso que se presenta, se realiza una identificación de polisorbato 80 como agente causal de la reacción infusional durante la administración de etopósido en el contexto de una paciente diagnosticada de cáncer de pulmón microcítico. La identificación de este excipiente como origen de la reacción ha permitido seleccionar presentaciones y formas farmacéuticas que carezcan de dicho componente manteniendo el etopósido como principio activo. La paciente ha podido continuar con el tratamiento de elección para su patología sin consecuencias relevantes en eficacia y calidad de vida.

**Cómo citar este artículo/How to cite this article:**

· Raga Jiménez C, Álvarez Marfín T, Ferrando Piqueres R,  
· Pitarch Bort G. Queratoconjuntivitis asociada a dermatitis atópica  
· tratada con tocilizumab. Farm Hosp. 2018;42(1):29-30.



## CASO CLÍNICO

**Queratoconjuntivitis asociada a dermatitis atópica tratada con tocilizumab****Keratoconjunctivitis associated with atopic dermatitis treated with tocilizumab**

Celia Raga Jiménez<sup>1</sup>, Tamara Álvarez Marfín<sup>1</sup>, Raúl Ferrando Piqueres<sup>1</sup>, Gerard Pitarch Bort<sup>2</sup>

Servicio de Farmacia<sup>1</sup>, Servicio de Dermatología<sup>2</sup>, Hospital General de Castellón, Comunidad Valenciana. España.

**Autor para correspondencia**

Celia Raga Jiménez  
Calle Massanassa 22, Catarroja.  
46470 Valencia. España

Correo electrónico:  
celiaraga@gmail.com

· Recibido el 4 de septiembre de 2017;  
· aceptado el 11 de noviembre de 2017.  
· DOI: 10.7399/fh.10885

**Introducción**

La dermatitis atópica es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica, de diagnóstico esencialmente clínico que se manifiesta en forma de prurito y brotes recurrentes de eccema de localización típica<sup>1</sup>. A nivel celular, es un desorden multifactorial asociado a células CD4 Th2 que pueden sobreproducir diversas citocinas, entre ellas IL-6<sup>2</sup>. Se sospecha que el origen de la enfermedad pueda ser, entre otros, una sensibilización inmunomediada por inmunoglobulina E (Ig E), por ello en algunos casos esta proteína puede estar anormalmente elevada<sup>3</sup>. Una de las complicaciones más severas de esta afectación es la queratoconjuntivitis atópica, una inflamación no infecciosa de la conjuntiva y la córnea que requiere tratamiento inmediato para impedir la pérdida de visión<sup>4</sup>. Las exacerbaciones agudas del eccema se tratan con corticoides tópicos, y cuando estos no responden se requiere de tratamiento sistémico: antihistamínicos, inhibidores de la calcineurina e inmunomoduladores como azatioprina o anticuerpos antiidiotipo.

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal inmunoglobulina G1 recombinante humanizado antireceptor de interleucina -6 que está indicado en monoterapia o con metotrexato para el tratamiento de artritis reumatoide y artritis juvenil idiopática sistémica y poliarticular<sup>5</sup>.

A continuación se describe el caso de una paciente diagnosticada de dermatitis atópica y queratoconjuntivitis, tratada sin resultado, con múltiples alternativas terapéuticas, en la que se decide el empleo de tocilizumab.

**Descripción del caso**

Mujer de 40 años con dermatitis atópica grave del adulto de 11 años de evolución, con agravamiento desde 2015 por afectación de la mayor parte de la superficie corporal y pérdida de un ojo como consecuencia de una queratoconjuntivitis. La afectación cutánea se intensifica en flexuras con frecuentes episodios de sobreinfección. Con la finalidad de controlar la dermatitis atópica, durante los años de evolución se trató con corticoides (de-

flazacort), fototerapia, ciclosporina, metotrexato, micofenolato de mofetilo, y ustekinumab, siendo el inhibidor de la calcineurina el fármaco que mejor control proporcionó sobre la patología cutánea.

En mayo de 2016, a pesar del buen control cutáneo obtenido con la ciclosporina, desarrolló una queratoconjuntivitis en el ojo derecho que progresó a melting corneal, dando lugar a leucoma central perdiendo así casi la totalidad de visión del segundo ojo, percibiendo tan solo la entrada de luz. Se inició tratamiento con colirios fortificados de vancomicina y ceftazidima al 5% cada 3 horas y suero autólogo al 20% cada 2 horas. Como tratamiento sistémico se mantuvo la ciclosporina a dosis de 150 mg cada 12 horas y prednisona 60 mg cada 24 horas.

Tras reunión multidisciplinar, en julio de 2016, los Servicios de Reumatología, Dermatología, Oftalmología y Farmacia Hospitalaria, basándose en la evidencia bibliográfica de Koryüyek *et al.*<sup>6</sup> y Bieber *et al.*<sup>7</sup>, consensuaron el uso de tocilizumab intravenoso fuera de indicación a dosis de 8 mg/kg cada 28 días junto con su tratamiento habitual de ciclosporina.

El objetivo de esta terapia fue doble: por una parte, proporcionar un mejor control de la enfermedad cutánea, y, por otra, controlar la inflamación, especialmente a nivel ocular que además permitiese la reducción de la dosis diaria de corticoides. Para confirmar el resultado del tratamiento y evolución de la enfermedad, se evaluaron dos parámetros: IgE, como marcador analítico de la enfermedad, y un marcador que mostrara la reducción del proceso inflamatorio, la velocidad de sedimentación globular (VSG).

Inicialmente, ambos marcadores presentaron valores elevados; según la analítica realizada en enero de 2016, la Ig E fue de 73.686 UI/ml (parámetros normales: 10-100 UI/ml), y en julio de 2016 la VSG mostró un valor de 36 mm/h.

Se administraron 4 dosis de tocilizumab intravenosa iniciando en agosto de 2016. Tras la primera dosis, la IgE y el marcador de inflamación descendieron. Tras la segunda, ambos parámetros se situaron en valores inferiores a los obtenidos tras la primera administración (Figura 1 y 2). A partir de octubre

**PALABRAS CLAVE**

Tocilizumab; Dermatitis atópica; Conjuntivitis atópica; Inmunoglobulina E.

**KEYWORDS**

Tocilizumab; Atopic dermatitis; Atopic conjunctivitis; Immunoglobulin E.



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.

de 2016, se fueron reduciendo las dosis de corticoide llegando a 50 mg cada 24 horas. Mejoró la visión y la paciente comenzó a ver formas y colores. El 27 de octubre se administró la última dosis de tocilizumab intravenoso y el 25 de noviembre se continuó con tocilizumab subcutáneo 162 mg semanal, manteniendo el descenso de corticoides a 2,5 mg por semana.

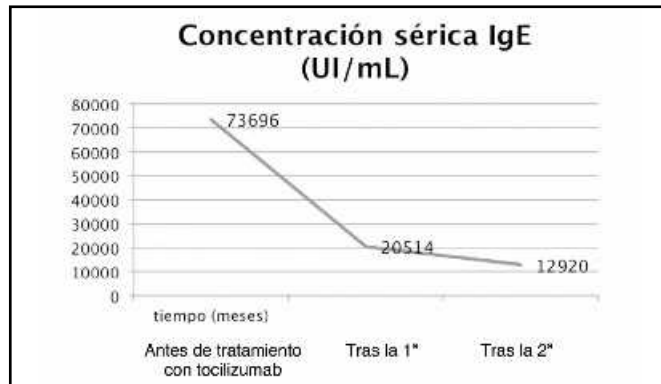


Figura 1. Evolución de la concentración sérica de inmunoglobulina E (UI/ml) tras la administración de tocilizumab.

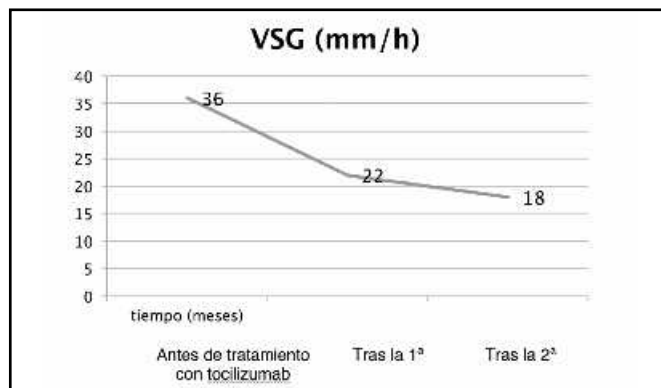


Figura 2. Evolución de la velocidad de sedimentación globular (mm/h) tras la administración de tocilizumab.

## Discusión

El tocilizumab mejoró la dermatitis atópica de manera objetiva con una reducción de concentración de IgE de un 83% y del marcador de inflamación (VSG) del 38,8% tras tres meses de tratamiento. Además, permitió el control inflamatorio del ojo derecho de la paciente evitando la pérdida de este.

Según el Servicio de Oftalmología, solo con el control de la inflamación ocular podría barajarse la posibilidad de trasplante tectónico para mejorar la visión perdida.

## Bibliografía

1. Espía SM, Martínez CC, García JA. Dermatitis atópica. En: Chivato TP, Antepara IE. Recomendaciones y algoritmos de práctica clínica de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología clínica. Guía urticaria y angioedema. 1ª ed. Madrid: Luzán S, S.A; 2010. p.19-24.
2. Toshitani A, Ansel JC, Chan SC, Li SH, Hanifin JM. Increased interleukin 6 production by T cells derived from patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 1993;100:299-304.
3. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2008;358(14):1483-94
4. Chen JJ, Applebaum DS, Sun GS, Pflugfelder SC. Atopic keratoconjunctivitis: A review. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70 (3):569-75.
5. AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIM (centro de información de medicamentos). Ficha técnica RoActemra 20mg/ml concentrado para solución para perfusión® [Internet]. España: Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. [Citado: 30/01/2017].

Si bien es cierto que el uso de tocilizumab no supone una novedad en dermatitis atópica ni en uveítis<sup>8</sup>, la medida de marcadores analíticos en este caso pone en relieve la eficacia del fármaco en esta patología. La buena respuesta obtenida con tocilizumab tras el fracaso de múltiples tratamientos, previo consentimiento informado de la paciente, plantea la duda de si su empleo precoz hubiese evitado la pérdida de visión bilateral.

Cabría pensar en la posible utilidad de omalizumab con el objetivo de reducir los niveles séricos de IgE. Sin embargo, el uso de este anticuerpo para esta patología no parece haber funcionado con éxito<sup>9</sup>.

Por todo ello, y pese a los buenos resultados clínicos y analíticos obtenidos con tocilizumab, serían recomendables estudios de eficacia y seguridad con mayor número de pacientes y durante un periodo de tiempo más prolongado que avalara su utilización para esta patología o similares. Además y tras la aprobación por la FDA de dupilumab<sup>10</sup>, fármaco indicado para dermatitis atópica, se podría plantear realizar estudios comparativos entre ambas alternativas terapéuticas. A pesar de que con tocilizumab se dispone de escasa experiencia clínica en cuanto a dermatitis atópica, si se cuenta con mucha a nivel de seguridad por el uso frecuente en sus indicaciones aprobadas, ventaja sobre dupilumab del que todavía no existen datos a largo plazo.

## Financiación

Sin financiación.

## Agradecimientos

A los Servicios de Reumatología, Oftalmología, Dermatología y especialmente a la paciente y familiares que nos han comunicado de tan buen grado, la clínica y han depositado la confianza en el Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario de Castellón.

## Conflicto de intereses

Sin conflicto de interés.

## Aportación a la literatura científica

Los anticuerpos monoclonales aparecen como terapias dirigidas abriendo un horizonte de nuevas alternativas terapéuticas en enfermedades inmunomediadas. Este caso clínico plantea un uso fuera de indicación de tocilizumab para dermatitis atópica con complicaciones oftálmicas. Un caso grave de dermatitis atópica no controlada con las terapias disponibles.

El buen resultado obtenido reflejado de manera objetiva en el descenso de inmunoglobulina E y de marcadores inflamatorios a pesar de ser en un único paciente con las limitaciones que eso conlleva, plantea la posibilidad de barajar el uso de este fármaco, siempre consensuado de manera multidisciplinar, cuando los pacientes no responden ante terapias convencionales.

Tocilizumab podría convertirse, por tanto, en una alternativa terapéutica a tener en cuenta en esta patología, convirtiendo este artículo en soporte bibliográfico para los clínicos ante una situación similar donde se han agotado las opciones farmacológicas.

Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/08492001/FT\\_08492001.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/08492001/FT_08492001.pdf)

6. Koryüek OM, Kalkan G. A new alternative therapy in dermatology: tocilizumab. *Cutan Ocul Toxicol.* 2016; 35(2):145-52.
7. Bieber T, Straeter B. Off-label prescriptions for atopic dermatitis in Europe. *Allergy.* 2015; 70(1):6-11.
8. Papo M, Bielefeld P, Vallet H, Seve P, Wechsler B, Cacoub P *et al.* Tocilizumab in severe and refractory non-infectious uveitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014; 32(4 Supl. 84):S75-9.
9. Navarini AA, French LE, Hofbauer GF. Interrupting IL-6-receptor signaling improves atopic dermatitis but associates with bacterial superinfection. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(5):1128-30.
10. Bechk LA, Thaci D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T *et al.* Dupilumab Treatment in Adults with Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2014;371(2):130-9.

**Cómo citar este artículo/How to cite this article:**

Brandariz Núñez D, Guarc Prades E, García Navarro B, Picón R, Hernández Corredoira V. Pancitopenia inducida por vancomicina: descripción de un caso. *Farm Hosp.* 2018;42(1):31-32.



## CASO CLÍNICO

**Pancitopenia inducida por vancomicina: descripción de un caso****Pancitopenia induced by vancomicina: case report**

David Brandariz Núñez, Eva Guarc Prades, Bárbara García Navarro, Rafael Picón, Virginia Hernández Corredoira

Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Quironsalud Barcelona, Barcelona. España.

**Autor para correspondencia**

David Brandariz Núñez  
Plaça d'Alfonso Comín, 5-7.  
08023 Barcelona. España

Correo electrónico:  
vrandariz@gmail.com

Recibido el 15 de septiembre de 2017;  
aceptado el 2 de noviembre de 2017.

DOI: 10.7399/fh.10886

**Introducción**

La vancomicina es un antibiótico glicopéptido tricíclico con efecto bactericida, que inhibe la formación de peptidoglucano, bloqueando la síntesis de la pared celular bacteriana. Tiene actividad frente a bacterias Gram positivas y es especialmente utilizado en infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* meticilín-resistente (SAMR), como bacteriemias, endocarditis, neumonías, osteomielitis e infecciones de partes blandas.

Entre los efectos adversos asociados a la vancomicina más importantes destacan: nefrotoxicidad, ototoxicidad, flebitis, fiebre, hipotensión, eritema y "síndrome del hombre rojo", caracterizado por un enrojecimiento de la parte superior del tronco y cuello, relacionado con una rápida velocidad de infusión, causando una reacción de tipo histaminérgico<sup>1</sup>. También han sido descritas reacciones de hipersensibilidad graves como síndrome Steven-Johnson, síndrome de DRESS o necrosis epidérmica tóxica. A nivel hematológico, se han observado casos de neutropenia y trombocitopenia. En el caso de la neutropenia, ha sido vinculada a un uso prolongado, con una frecuencia que puede oscilar entre 2-12%<sup>2,3</sup>. El caso de la pancitopenia inducida por vancomicina es una reacción más excepcional, con muy pocos casos publicados en la literatura<sup>4,7</sup>.

A continuación, presentamos un caso de pancitopenia reversible secundaria a la administración de vancomicina.

**Descripción del caso**

Mujer de 55 años, con antecedentes de hipertensión arterial, fue intervenida de artroscopia en hombro derecho. Requirió ingreso posterior a consecuencia de una infección de herida quirúrgica causada por *Staphylococcus aureus* meticilín-sensible (SAMS) aislado en cultivo intraoperatorio, requiriendo desbridamiento y limpieza de la herida además de tratamiento antibiótico domiciliario. La paciente acudió a urgencias 5 días después, con cuadro de

fiebre, dolor e impotencia funcional en la articulación, a raíz de una mala evolución de la herida. En la resonancia magnética se evidenció una bursitis inflamatoria subdeltoide con edema en la cabeza del húmero. Los parámetros de laboratorio previos al ingreso fueron: creatinina 0,71 mg/dl (filtrado glomerular 95 ml/min) y PCR 66,6 mg/l. Los valores de hemograma se muestran en la tabla 1. En el ingreso se prescribió: pantoprazol 40 mg/24 h, paracetamol 1 g/8 h, petidina 50 mg/6 h, dexketoprofeno 50 mg/8 h (si dolor), lorazepam 1 mg/24 h, olmesartan 40 mg/24 h, se modificó la pauta antibiótica domiciliar oral (rifampicina 600 mg/24 h y levofloxacino 500 mg/24 h) por vancomicina 1 g/12 h y ciprofloxacino 400 mg/12 h vía endovenosa. La paciente se encontraba completamente afebril, con buena evolución clínica en cuanto a dolor y movilidad de la articulación. A partir del séptimo día, apareció pico febril (38,8° C), con erupción cutánea localizada en tórax anterior y cuello, con anemia y leve leucopenia que progresó a valores de hemoglobina 8,5 g/dl, leucocitos 1,2x10<sup>9</sup>/l y plaquetas 129x10<sup>9</sup>/l, 4 días después. La paciente no presentó focalidad infecciosa, con hemocultivos negativos, procalcitonina 0,10 ng/ml y con ausencia de hepatomegalia y esplenomegalia. Se le realizó nueva resonancia magnética, donde se observó mejoría de las imágenes con descenso de la inflamación y edema previos. Se descartaron otras posibles etiologías de fiebre y pancitopenia, como infección no bacteriana (VIH, VHC, VHB, CMV, VEB, parvovirus B19 y toxoplasma), autoinmunidad (anticuerpos antinucleares y factor reumatoide, genotipo HLA B27) y déficit nutricional (vitamina B12, ácido fólico, hierro y ferritina), además de morfología de sangre periférica. Al undécimo día, se decidió suspender la vancomicina, como probable origen farmacológico de la pancitopenia y se sustituyó por cloxacilina. Al día siguiente, desapareció la fiebre y a los dos días, comenzó la recuperación del recuento celular, normalizándose la cifra de hemoglobina 12,5 g/dl, leucocitos 5,8x10<sup>9</sup>/l, neutrófilos 2,7x10<sup>9</sup>/l y plaquetas 371x10<sup>9</sup>/l, al cabo de 10 días.

**PALABRAS CLAVE**

Vancomicina; Pancitopenia; Neutropenia; Trombocitopenia; Efecto adverso raro.

**KEYWORDS**

Pancytopenia; Neutropenia; Thrombocytopenia; Rare side effect.



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.

**Tabla 1.** Evolución del recuento sanguíneo del paciente desde el ingreso

Fármacos	Día 0	Día 7	Día 9	Día 10	Día 11	Día 13	Día 15	Día 20
Hemoglobina (g/dl) [12-15,6]	13	9,7	9,5	8,7	8,5	8,9	10	12,5
Hematocrito (%) [35,5-45,5]	32,6	28,9	28	25,4	25	25,8	29,1	32,3
Leucocitos x 10 <sup>9</sup> /l (3,9-10,5)	11,5	3,2	2,1	1,2	1,1	1,3	4,1	5,8
Neutrófilos x 10 <sup>9</sup> /l (1,5-7,7)	6,9	1,6	1	0,6	0,5	0,7	1,9	2,7
Plaquetas x 10 <sup>9</sup> /l (150-370)	510	320	238	193	129	137	150	371

Administración de vancomicina 1 g/12 h desde el día 0 hasta el día 11 de ingreso.

## Discusión

La pancitopenia es una reacción hematológica inducida por vancomicina muy poco frecuente, con pocos casos previamente documentados. Se trata de una reacción reversible, alcanzándose una completa resolución al retirar la vancomicina, como se observó en nuestra paciente y en resto de casos anteriormente descritos. En la mayoría de casos<sup>4,6</sup>, del mismo modo que en nuestra paciente, la pancitopenia suele ir acompañada de un cuadro de fiebre y rash cutáneo y probablemente, pueda estar relacionada con periodos largos de tratamiento (>10 días), como ocurre con la neutropenia inducida por vancomicina<sup>8</sup>. En nuestro caso, no se monitorizaron niveles plasmáticos de vancomicina debido a su buena evolución clínica inicial y a su función renal conservada. Sin embargo, sería adecuado realizar determinación de niveles, para establecer una posible relación entre dosis total acumulada o concentraciones supratrapéuticas de antibiótico y pancitopenia, que hasta el momento no se ha observado.

La etiología puede ser de origen central, como la aplasia/hipoplasia de médula ósea o periférica, por secuestro (patologías autoinmunes) o destrucción (hiperesplenismo, hipertensión portal). En nuestro caso, a pesar de no realizar aspirado de médula, por descarte de otras causas, la supresión medular puede ser el origen de la pancitopenia, como ya se ha descrito en un caso anteriormente publicado por Carmichael<sup>4</sup>. El mecanismo puede ser similar al de la neutropenia, por toxicidad directa sobre todos los precursores que afectan a las tres líneas de hematopoyesis, en vez de afectar exclusivamente a los precursores granulocíticos. Otra hipótesis de neutropenia y

trombocitopenia inducida por vancomicina, es por mecanismo inmunome-diado, mediante la generación de anticuerpos antineutrófilos<sup>8</sup> y anticuerpos reactivos a plaquetas<sup>9</sup> dependientes de vancomicina.

En el caso presentado, aplicando el algoritmo de imputabilidad de una reacción adversa a un medicamento del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV)<sup>10</sup>, dada la relación secuencial entre el inicio y retirada de la vancomicina y comienzo y resolución de la pancitopenia, y descartadas otras posibles causas, el efecto adverso se clasifica como "probable" con una puntuación de 6. Esta reacción ha sido notificada al SEFV.

Describimos una reacción sistémica inducida por vancomicina, que a pesar de ser reversible puede ocasionar complicaciones graves como diátesis hemorrágicas, infecciones e inmunosupresión. Recomendamos monitorizar el recuento sanguíneo en aquellos pacientes en tratamiento con vancomicina, especialmente en aquellos con duración superior a una semana o que tuvieron alguna reacción previa al antibiótico. La vancomicina debería retirarse en aquellos pacientes con alguna alteración de tipo hematológico, optando por terapias alternativas y se debería ser prudente a la hora de reintroducir el antibiótico hasta una completa resolución de la pancitopenia.

## Financiación

Sin financiación.

## Conflicto de intereses

Sin conflicto de interés.

## Bibliografía

- Bruniera FR, Ferreira FM, Savielli LR, Bacci MR, Feder D, da Luz Goncalves Pereira M *et al*. The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(4):694-700.
- Farber BF, Moellering RC Jr. Retrospective study of the toxicity of preparations of vancomycin from 1974 to 1981. *Antimicrob Agents Chemother*. 1983;23(1):138-41.
- Pai MP, Mercier RC, Koster SA. Epidemiology of vancomycin-induced neutropenia in patients receiving home intravenous infusion therapy. *Ann Pharmacother*. 2006;40(2):224-8.
- Carmichael AJ, AlZahawi MF. Drug points: Pancytopenia associated with vancomycin. *Br Med J*. 1986;293:1103.
- Rocha JL, Kondo W, Baptista MI, Da Cunha CA, Martins LT. Uncommon vancomycin-induced side effects. *Braz J Infect Dis*. 2002;6(4):196-200.
- Shahar A, Berner Y, Levi S. Fever, rash, and pancytopenia following vancomycin rechallenge in the presence of ceftazidime. *Ann Pharmacother*. 2000;34(2):263-4.
- Gupta S, Sharma S, Menon N, Ahuja S, Dahdouh M. Case report of vancomycin-induced pancytopenia. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016;49(2):258-9.
- Black E, Lau TTY, Ensom MHH. Vancomycin-induced neutropenia: is it dose- or duration-related? *Ann Pharmacother*. 2011;45:629-38.
- Mohammadi M, Jahangard-Rafsanjani Z, Sarayani A, Hadjibabaei M, Taghizadeh-Ghehi M. Vancomycin-Induced Thrombocytopenia: A Narrative Review. *Drug Saf*. 2017;40(1):49-59.
- Aguirre C, García M. Evaluación de la causalidad en las comunicaciones de reacciones adversas a medicamentos. Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia. *Med Clin*. 2016;147(10):461-4.



**Cómo citar este artículo/How to cite this article:**

: Puebla Villaescusa A, Díaz Gómez E, Salcedo Mingoarranz AL,  
 : Ramírez Cruz S, Hidalgo Correas FJ, García Díaz B. Flúter auricular  
 : posiblemente relacionado con pazopanib: descripción de un caso.  
 : Farm Hosp. 2018;42(1):33-34.



## CASO CLÍNICO

## Flúter auricular posiblemente relacionado con pazopanib: descripción de un caso

### Atrial flutter probably related to pazopanib: A case report

Ana Puebla Villaescusa, Estrella Díaz Gómez, Ángel Luis Salcedo Mingoarranz, Sebastián Ramírez Cruz, Francisco José Hidalgo Correas, Benito García Díaz

Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España.

**Autor para correspondencia**

Ana Puebla Villaescusa  
 Servicio de Farmacia, Hospital Universitario  
 Severo Ochoa. Avenida Orellana s/n, CP 28911.  
 Leganés, Madrid, España.

Correo electrónico:  
 a.pueblavi@gmail.com

: Recibido el 9 de septiembre de 2017;  
 : aceptado el 17 de octubre de 2017.  
 : DOI: 10.7399/fh.10887

**Introducción**

El pazopanib es un potente inhibidor de segunda generación de la actividad tirosina quinasa (ITK) que actúa inhibiendo múltiples receptores: el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) y el factor de células madre (c-Kit), los cuales están fuertemente involucrados en la angiogénesis<sup>1,3</sup>. El pazopanib actúa como una terapia dirigida, inhibiendo directamente el crecimiento de las células tumorales que dependen de estos receptores, siendo efectivo en múltiples neoplasias<sup>4</sup>. Actualmente está indicado como primera línea en el carcinoma de células renales metastásico (mCRR) y en el sarcoma de tejidos blandos avanzado en pacientes previamente tratados con quimioterapia<sup>5</sup>.

Los ITK son, en general, bien tolerados, pero también presentan diferentes toxicidades, como fatiga, hipertensión, hepatotoxicidad, toxicidades gastrointestinales y disfunciones cardíacas<sup>3,6</sup>.

El pazopanib ha demostrado leve toxicidad hematológica en comparación con otros ITK, como sunitinib y sorafenib, y una menor incidencia de eventos cardíacos (< 1%)<sup>3</sup>.

Se describe el caso de un varón, que desarrolló un flúter auricular no común, 9 horas después de la primera dosis de pazopanib, sin poder descartarse el origen medicamentoso del mismo.

**Descripción del caso**

Hombre de 51 años ingresado por un síndrome constitucional (con pérdida de peso de 15 kg en un mes y medio de evolución), sin factores de riesgo cardiovasculares, alergias conocidas u otras enfermedades relevantes. No tomaba ningún tratamiento domiciliario. En la exploración al ingreso, tuvo una frecuencia cardíaca de 87 latidos por minuto (lpm) y en

la auscultación cardíaca presentó un ritmo regular, sin alteraciones ni signos cardiopatológicos en el electrocardiograma.

Tras diferentes pruebas médicas, el paciente fue diagnosticado de carcinoma renal y sarcoma estadio IV con afectación hepática, ganglionar y subcutánea. Se inició tratamiento con 800 mg diarios de pazopanib (Votrient® 400 mg comprimidos), fármaco activo para el tratamiento de ambos tumores. Transcurridas nueve horas de la primera dosis, el paciente refirió palpitaciones de unos minutos de evolución en el área precordial, sin otra sintomatología. La tensión arterial era de 150/100 mmHg y la frecuencia cardíaca de 162 lpm. Tras la realización de un electrocardiograma se diagnosticó un flúter auricular no común con respuesta ventricular 2:1 a 150 lpm. Tras masaje carotídeo, se inició un bolo intravenoso de metoprolol de 2,5 mg, requiriéndose un segundo bolo intravenoso de la misma dosis. A continuación, se administró una dosis inicial de 300 mg de amiodarona en perfusión intravenosa de 30 minutos seguida de una segunda perfusión de otros 300 mg, consiguiéndose restablecer la presión sanguínea a 152/83 mmHg y la frecuencia cardíaca de 89 lpm.

Se suspendió pazopanib durante 5 días, con mejoría clínica. El fármaco fue reintroducido posteriormente con una reducción de dosis del 50% (400 mg diarios), por considerarse el mejor tratamiento disponible a pesar de los riesgos. No se produjeron más episodios cardíacos posteriores. El paciente falleció un mes después por su enfermedad de base.

**Discusión**

El flúter auricular se describe como una arritmia menos común que la fibrilación auricular, consistente en una actividad auricular rítmica estable y continua a unos 150 lpm debida a una macroreentrada auricular. Cuando la reentrada se debe a cicatrices o zonas fibróticas, se trata de un flúter auricular atípico que normalmente suele presentar una conducción 2:1.

**PALABRAS CLAVE**

Pazopanib; Flúter auricular; Taquicardia; Carcinoma renal; Sarcoma de tejido blando.

**KEYWORDS**

Pazopanib; Atrial flutter; Tachycardia; Renal carcinoma; Soft tissue sarcoma.



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.

El flúter auricular no es una patología común en pacientes sin factores de riesgo cardiovascular previo. En un estudio de la base de datos MESA (*The Marshfield Epidemiological Study Area*), se diagnosticaron un total de 181 nuevos casos de flúter auricular con una incidencia total de 88 cada 100.000 personas al año. Las tasas de incidencia se incrementan al aumentar la edad, desde 5 cada 100.000 en menores de 50 años a 567 cada 100.000 en mayores de 80 años. El riesgo de desarrollar flúter auricular también varía con el sexo y con la existencia de patología cardíaca previa. Únicamente 3 de los 181 pacientes (1,7%) cursaron con flúter auricular sin ningún riesgo de predisposición identificable ni comorbilidades crónicas preexistentes<sup>7</sup>.

La dosis de pazopanib recomendada es de 800 mg una vez al día (dosis inicial administrada al paciente). Los trastornos cardíacos descritos en ficha técnica son bradicardia, infarto de miocardio, disfunción cardíaca, isquemia de miocardio, insuficiencia cardíaca y prolongación del intervalo QT del electrocardiograma. Tienen una frecuencia < 1%, sin embargo, pueden tener un desenlace fatal. El riesgo aumenta en pacientes con factores de riesgo cardiovascular o en aquellos que hayan recibido un tratamiento previo con antitriciclinas o radioterapia<sup>8</sup>. Por ello, se recomienda la monitorización basal y periódica mediante electrocardiograma, el mantenimiento de electrolitos (calcio, potasio, magnesio) dentro de los rangos normales, y la monitorización de la tensión arterial<sup>4</sup>.

El interés de este caso radica en la aparición repentina de taquicardia pocas horas después de la administración de la primera dosis de pazopanib, en un paciente sin ningún tipo de riesgo cardíaco asociado. El flúter auricular no aparece específicamente descrito en su ficha técnica entre las reacciones adversas cardíacas, ni tampoco se notificó ningún caso en los estudios clínicos de seguridad y eficacia<sup>9</sup>. En estos estudios sí hay documentados casos de bradicardias, pero en ningún caso de taquicardias.

## Bibliografía

1. Gotink KJ, Verheul HMW. Anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors: what is their mechanism of action? *Angiogenesis*. 2010;13(1):1-14. DOI: 10.1007/s10456-009-9160-6
2. Abdallah A-O, Vallurupalli S, Kuthur A. Pazopanib- and bevacizumab-induced reversible heart failure in a patient with metastatic renal cell carcinoma: A case report. *J Oncol Pharm Practice*. 2016;22(3):561-5.
3. Boudou-Rouquette P, Tlemsani C, Blanchet B, Huillard O, Jouinot A, Arrondeau J, et al. Clinical pharmacology, drug-drug interactions and safety of pazopanib: a review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(12):1433-44.
4. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(6):1061-8. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.9764
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA (Centro de Información de Medicamentos). Ficha técnica de pazopanib [Internet]. España [Consultado Agosto 2017]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/10628004/FT\\_10628004.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/10628004/FT_10628004.pdf)
6. Van Marcke C, Ledoux B, Petit B, Seront E. Rapid and fatal acute heart failure induced by pazopanib. *BMJ Case Rep*. [revista en Internet] 2015 [Consultado febrero 2017].

En un estudio publicado en junio 2017 por el Colegio Americano de Cardiología se notificó un caso de flúter auricular tras 37 días de tratamiento con pazopanib. A diferencia de este caso, el paciente presentaba factores de riesgo cardiovascular: hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia y recibía tratamiento para dichas comorbilidades<sup>10</sup>.

Para establecer la relación de causalidad entre el flúter auricular y pazopanib, se aplicó el algoritmo de Karch-Lasagna del Sistema Español de Farmacovigilancia<sup>11</sup>, obteniéndose una puntuación de +4, de lo que se concluye como posible la relación causal.

Pese a que la relación causa-efecto no está claramente confirmada, no puede descartarse que este episodio tenga un origen medicamentoso debido a la temprana aparición tras la administración del fármaco, la ausencia de episodios previos y la inexistencia de factores de riesgo cardíacos. Esta sospecha de reacción adversa fue notificada al Sistema Español de Farmacovigilancia (número de identificación 13-605986).

Hasta agosto de 2017 la base de datos EudraVigilance recogía 6.248 notificaciones de pazopanib. La única notificación de flúter era nuestro caso, descrito como taquicardia de QRS estrecho sugerente de flúter auricular con conducción 2:1. En la base de datos de la FDA se encontraban notificados 14 casos de taquicardia y 19 casos de bradicardia asociados a pazopanib<sup>12</sup>.

Hasta el momento, hay pocos casos publicados de trastornos cardíacos asociados a tratamiento con pazopanib<sup>4</sup>, por lo que debemos permanecer alerta ante la notificación de casos similares que puedan ocurrir.

## Financiación

Sin financiación.

## Conflicto de intereses

Sin conflictos de interés.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4567752/pdf/bcr-2015-211522.pdf>

7. Granada J, Uribe W, Chyou PH, Maassen K, Vierkant R, Smith PN, et al. Incidence and predictors of atrial flutter in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(7):2242-6.
8. Kloth JSL, Pagani A, Verboom MC, Malovini A, Napolitano C, Kruit WHJ, et al. Incidence and relevance of QTc-interval prolongation caused by tyrosine kinase inhibitors. *Br J Cancer*. 2015;112(6):1011-6.
9. Safety and Efficacy of GW786034 (Pazopanib) In Metastatic Renal Cell Carcinoma [página Web]. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00334282*. 2006 [feb 2016; feb 2017]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00334282>
10. Pinkhas D, Ho T, Smith S. Assessment of pazopanib-related hypertension, cardiac dysfunction and identification of clinical risk factors for their development. *Cardio-Oncol* [revista en Internet] 2017[2017];3(5). Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186%2Fs40959-017-0024-8.pdf>
11. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1977;21(3):247-54.
12. EudraVigilance: European database of suspected side-effect reports [Base de datos en Internet] [Agosto 2017]. Disponible en: <http://www.adrreports.eu/en/index.html>

**Cómo citar este artículo/How to cite this article:**

- Antón Vázquez V, Corominas H, García Muñoz N, Hebe Petit G.
- Linfoma cutáneo asociado a metotrexato en un paciente con artritis reumatoide. *Farm Hosp.* 2018;42(1):35-36.



CASO CLÍNICO

**Linfoma cutáneo asociado a metotrexato en un paciente con artritis reumatoide**

**Cutaneous lymphoma associated with methotrexate in a patient with rheumatoid arthritis**

Vanessa Antón Vázquez<sup>1</sup>, Héctor Corominas<sup>2</sup>, Nadia García Muñoz<sup>3</sup>, Gisela Hebe Petit<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Interna, Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona. <sup>2</sup>Departamento de Reumatología, Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona. <sup>3</sup>Departamento de Hematología, Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona. <sup>4</sup>Departamento de Dermatología, Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona. España.

**Autor para correspondencia**

Vanessa Antón Vázquez  
 Carretera Collblanc, 101, 2° 5° 08904.  
 Hospitalet de Llobregat, Barcelona.  
 España.

Correo electrónico:  
 vanessa.anton.v@gmail.com

Recibido el 19 de septiembre de 2017;  
 aceptado el 13 de octubre de 2017.

DOI: 10.7399/fh.10898

**Introducción**

La artritis reumatoide (AR) se asocia a un mayor riesgo del desarrollo de linfomas, de 1,9-6,7 veces mayor que la población general<sup>1</sup>. El metotrexato (MTX), es un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad, usado en el tratamiento de la AR y de otras patologías reumáticas. Los efectos adversos graves poco frecuentes asociados al tratamiento con MTX, son la neumonitis intersticial, aplasia medular severa, y la enfermedad linfoproliferativa. Se han descrito varios casos de linfoma no hodgkiniano de células B asociado a tratamiento con MTX en pacientes con AR<sup>2,3</sup>.

**Descripción del caso**

Presentamos el caso de un paciente con artritis reumatoide, que desarrolla un linfoma cutáneo asociado al uso de MTX.

Varón de 68 años, con antecedentes de AR seropositiva de 10 años de evolución, en tratamiento con MTX 10 mg/semanal y ácido fólico durante 5 años, que abandonó por decisión propia dado buen control de la enfermedad. En 2009 requirió reintroducción de MTX 10 mg/semanal, por nuevo brote de artritis.

Tras dos años de tratamiento, el paciente consultó por lesiones cutáneas maculares en extremidades superiores, tórax anterior y extremidades inferiores proximales, no dolorosas ni pruriginosas. La biopsia cutánea fue compatible con linfoma cutáneo secundario a MTX. El estudio inmunohistoquímico evidenció infiltrado linfoide tipo B con positividad para CD792, CD20, bcl2, IgM y cadenas ligeras Kappa. Banda monoclonal en serum IgM Kappa de 14,3 g/l y b2-microglobulina 3,7 µg/ml. Mediante hibridación *in situ*, se detectó RNA para virus de Epstein Barr (VEB). El estudio de

médula ósea, presentó infiltración por proceso linfoproliferativo cutáneo. El TAC toraco-abdominal, mostró discreta esplenomegalia y pequeñas adenopatías periféricas de tamaño inferior a 15 mm.

Establecido el diagnóstico de linfoma cutáneo asociado a MTX y VEB, se suspendió el fármaco y se inició tratamiento con fototerapia cutánea UVB, durante nueve meses. Sin desaparición de las lesiones cutáneas, aunque si estabilidad de éstas sin evidencia de progresión clínica, radiológica ni analítica, decidiéndose actitud expectante.

Al año de seguimiento, se reevaluó el caso ante anemia progresiva y aumento del componente IgM kappa y se decidió iniciar tratamiento con rituximab. El paciente recibió un total de cuatro infusiones de rituximab a dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> semanal. Se objetivó disminución del componente monoclonal hasta 4,3 g/l, remisión de la anemia, sin nueva afectación cutánea. El score de actividad de AR (DAS28-ESR) se mantuvo inferior a 2,6, indicativo de remisión de la enfermedad.

**Discusión**

Los síndromes linfoproliferativos son las neoplasias de mayor incidencia en pacientes con AR tratados con MTX. El linfoma no-Hodgkin de células B constituye el tipo histopatológico más frecuente, siendo la forma más común el linfoma difuso de células B grandes. Varios casos han descrito una regresión espontánea del linfoma tras la retirada del tratamiento<sup>8,9</sup>, este hecho apoya la posible relación directa entre el fármaco y la enfermedad hematológica.

No obstante, según casos recientes descritos, la infección por VEB podría estar en relación con el desarrollo de enfermedad linfoproliferativa asociada al tratamiento con MTX<sup>4,5</sup>. Es posible que el desarrollo de linfomas por MTX en pacientes con AR, tenga lugar por defecto de las células T supresoras,

**PALABRAS CLAVE**

Linfoma; Metotrexato; Cutáneo.

**KEYWORDS**

Lymphoma; Methotrexate; Cutaneous.



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.

mecanismo similar al del virus<sup>6</sup>. En estos pacientes se ha detectado un mayor número de células B infectadas por VEB y los casos de regresión de la enfermedad hematológica tras la retirada de MTX, se ha observado en particular en linfomas positivos para VEB<sup>7</sup>.

No se ha establecido un tratamiento específico efectivo para la enfermedad linfoproliferativa secundaria a metotrexato en pacientes con AR. Un estudio retrospectivo, en el que se analizaron 40 casos de MTX asociado a linfoma, observó que tanto la retirada del fármaco como el empleo de rituximab fueron altamente efectivos en estos pacientes<sup>10</sup>.

Este caso muestra la infrecuente asociación de MTX y linfoma cutáneo, sin respuesta ni regresión de las lesiones cutáneas tras la suspensión de MTX, a diferencia de otros casos, que obligó a iniciar tratamiento con rituximab con buena respuesta al tratamiento y control de la enfermedad.

### Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

### Bibliografía

1. Ekstorn K, Hjalgrim H, Brandt L, Baecklund E, Klareskog L, Ekbom A. Risk of malignant lymphomas in patients with rheumatoid arthritis and in their first degree relatives. *Arthritis Rheum.* 2003;48:963-70.
2. Georgescu L, Quinn GC, Schwartzman S, Paget SA. Lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: association with the disease state or methotrexate treatment. *Semin Arthritis Rheum.* 1997;26:794-804.
3. Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszawski J, Liote F, Balandraud N, Sibilia J. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. *Blood.* 2002;99:3909-15.
4. Feng W-H, Cohen JI, Fischer S, Li L, Sneller M, Goldbach-Mansky R, *et al.* Re-activation of latent Epstein-Barr virus by methotrexate: a potential contributor to methotrexate-associated lymphomas. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:1691-702.
5. Tournadre A, D'Incan M, Dubost JJ, Franck F, Dechelotte P, Souteyrand P, *et al.* Cutaneous lymphoma associated with Epstein-Barr virus infection in 2 patients treated with methotrexate. *Mayo Clin Proc.* 2001;76:845-8.
6. Tosato G, Steinberg AD, Blaese RM. Defective EBV-specific suppressor T-cell function in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 1981;305:1238-43.
7. Maruani A, Wierzbicka E, Machet MC. Reversal of multifocal cutaneous lymphoproliferative disease associated with Epstein-Barr virus after withdrawal of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:69-71.
8. Viraben R, Brousse P, Lamant L. Reversible cutaneous lymphoma occurring during methotrexate therapy. *Br J Dermatol.* 1996;135:116-8.
9. Baird RD, van Zyl-Smit RN, Dilke T, Scott SE, Rassam SMB. Spontaneous remission of low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma following withdrawal of methotrexate in a patient with rheumatoid arthritis: case report and review of the literature. *Br J Haematol.* 2002;118:567-8.
10. Yamada K, Oshiro Y, Okamura S, Fujisaki T. Clinicopathological characteristics and rituximab addition to cytotoxic therapies in patients with rheumatoid arthritis and methotrexate-associated large B lymphoproliferative disorders. *Histopathology.* 2015. 67(1):70-80. DOI: 10.1111/his.12627

### Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

### Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

### Financiación

Sin financiación.

### Conflicto de intereses

Sin conflictos de interés.

**Cómo citar este artículo/How to cite this article:**

Frutos Pérez-Surio A, Allende-Bandrés MA, Puértolas-Tena I, Arenere-Mendoza M. Incorporación del farmacéutico de hospital al proyecto "Compromiso por la calidad de las Sociedades Científicas en España". Farm Hosp. 2018;42(1):37-39.



## CARTAS AL DIRECTOR

## Incorporación del farmacéutico de hospital al proyecto "Compromiso por la calidad de las Sociedades Científicas en España"

### Incorporation of the hospital pharmacist into the project "Commitment to quality of the Spanish scientific societies"

Alberto Frutos Pérez-Surio<sup>1,2</sup>, María Ángeles Allende-Bandrés<sup>1,3</sup>, Isabel Puértolas-Tena<sup>3</sup>, Mercedes Arenere-Mendoza<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. España. <sup>2</sup>Departamento de Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Zaragoza. España. <sup>3</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Aragón, Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. España.

**Sra. Directora:**

La iniciativa *Choosing Wisely*, del American Board of Internal Medicine<sup>1</sup>, fue el inspirador del proyecto "Compromiso por la Calidad de las Sociedades Científicas", proyecto que la Sociedad Española de Medicina Interna lideró, en coordinación con el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI), y el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS), y al que se han adherido 48 sociedades científicas<sup>2</sup>. Se puede acceder a la información sobre el proyecto a través de la sección Excelencia Clínica del MSSSI<sup>3</sup>: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/excelencia/home.htm>

Este proyecto tiene el objetivo de disminuir la utilización de intervenciones médicas innecesarias, que tienen escasa o dudosa eficiencia, y, por tanto, no serían prioritarias<sup>4,5</sup>. En pacientes pluripatológicos las sociedades científicas han elaborado numerosas recomendaciones de "no hacer" relacionadas con medicamentos (Tabla 1). En este sentido, como especialistas en Farmacia Hospitalaria, consideramos fundamental aportar nuestra dilatada experiencia en el campo del medicamento, con el fin de involucramos activamente en el proyecto.

Algunos ejemplos de estas iniciativas son la conciliación de los tratamientos al ingreso y al alta, en pacientes crónicos polimedicados, así como la detección de medicamentos inapropiados, basados en los criterios de Beers y START/STOPP y que recientemente han sido actualizados. La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) en este campo

refrenda la propuesta de participación, con el Plan Estratégico de la SEFH sobre Atención Farmacéutica al Paciente Crónico.

Por otra parte, con los modelos de estratificación y actuación selectiva, en función del impacto que puedan tener las intervenciones de atención farmacéutica a los pacientes con enfermedades crónicas, destaca el proyecto colaborativo denominado Mapa Estratégico de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos (MAPEX). Cabe destacar a su vez las estrategias de prescripción prudente, disponible en <https://prescripcionprudente.wordpress.com/>, por las repercusiones de los errores de medicación, tercera causa de muerte en los Estados Unidos<sup>6</sup>, y que justifica las medidas de la seguridad del paciente, o el proyecto, que ha recibido financiación desde el Programa de Salud 2014-2020 de la Unión Europea denominado *Stimulating Innovation Management of Polypharmacy and Adherence in the Elderly (SIMPATY)*<sup>7</sup>, accesible en: <http://www.simpaty.eu/>

Otro campo en el que el farmacéutico ha cobrado un papel fundamental es la optimización del uso de antibióticos, que están recogidos en varias de las recomendaciones presentadas en el Compromiso por la Calidad, y con la posibilidad de participar en los Programas de Optimización de uso de Antimicrobianos (PROA), así como la participación en el Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) y, en un paso más allá, la monitorización farmacocinética de los mismos. Algunos ejemplos a destacar son: colaboración en la elaboración de guías de uso de antibióticos

**Autor para correspondencia**

Alberto Frutos Pérez-Surio  
Servicio de Farmacia, Hospital Clínico  
Universitario Lozano Blesa  
Avda. San Juan Bosco 15, 50009, Zaragoza.  
España

Correo electrónico:  
[ajfrutos@salud.aragon.es](mailto:ajfrutos@salud.aragon.es)

Recibido el 4 de octubre de 2017;  
aceptado el 25 de octubre de 2017.

DOI: 10.7399/fh.10911



**Tabla 1.** Recomendaciones de “no hacer” que implican farmacoterapia.

MEDICINA INTERNA
No usar <b>ácido acetilsalicílico</b> como prevención primaria en personas sin enfermedad cardiovascular.
No usar <b>benzodiacepinas</b> para el tratamiento del insomnio, la agitación o el delirio en personas de edad avanzada.
En la mayoría de ocasiones que se detecta una cifra de presión arterial elevada no existe indicación para iniciar tratamiento <b>antihipertensivo</b> de manera inmediata.
PATOLOGÍA DIGESTIVA
No dar profilaxis <b>antibiótica</b> a personas con pancreatitis aguda leve.
No prescribir <b>IBP</b> como gastroprotección en pacientes sin factores de riesgo de complicaciones gastrointestinales.
REUMATOLOGÍA
No usar dos o más <b>antiinflamatorios no esteroideos (AINE)</b> de manera simultánea ya que no incrementa la eficacia y sí la toxicidad.
No utilizar <b>sustancias terapéuticas</b> inyectables a nivel local para el dolor lumbar inespecífico.
ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN
No utilizar <b>glitazonas</b> en pacientes diabéticos con insuficiencia cardiaca.
No utilizar <b>sulfonilureas</b> en el tratamiento de pacientes ancianos con insuficiencia renal.
NEUMOLOGÍA
En pacientes con EPOC, con presión parcial de oxígeno en sangre arterial (PaO <sub>2</sub> ) mayor de 55 mmHg y sin desaturación por ejercicio, no prescribir tratamiento ambulatorio con <b>oxígeno</b> .
En el asma bronquial, no utilizar <b>LABA (broncodilatadores betamiméticos inhalados de acción prolongada)</b> como único tratamiento.
No utilizar sistemáticamente <b>antibióticos</b> para el tratamiento de pacientes con agudizaciones de EPOC sin datos de gravedad y con un solo criterio de Antonhisen (que no sea la purulencia de esputo).
En pacientes con dificultad para mantener el sueño no utilizar <b>hipnóticos</b> sin tener un diagnóstico etiológico previo.
PEDIATRÍA
No retrasar la <b>antibioterapia</b> empírica ante la sospecha de enfermedad meningocócica invasiva por el hecho de obtener cultivos (sangre y/o líquido cefalorraquídeo).
No dar <b>antibióticos</b> de forma rutinaria a niños y niñas con gastroenteritis.
NEFROLOGÍA
No se deberá usar de forma rutinaria la asociación de un <b>inhibidor directo de la renina</b> y un <b>inhibidor del enzima convertidor de la angiotensina (IECA)</b> o <b>antagonista de los receptores de angiotensina II (ARAII)</b> .
No prescribir suplementos de <b>ácido fólico</b> , ni <b>vitamina C</b> específicamente para el tratamiento de la anemia en la enfermedad renal crónica (ERC).
CARDIOLOGÍA
No usar como primera línea de tratamiento <b>clopidogrel</b> en monoterapia tras un infarto de miocardio.
No prescribir <b>fibratos</b> de forma rutinaria para la prevención primaria de enfermedad cardiovascular.
No utilizar de forma rutinaria <b>antagonistas de canales de calcio</b> para reducir el riesgo cardiovascular después de un infarto de miocardio.
No usar en pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda, por sus efectos adversos (empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, proarritmia, muerte) <b>agentes antiarrítmicos</b> (con especial énfasis en los del grupo I-C).
En pacientes con fibrilación auricular persistente en los cuales se ha corregido la causa de la misma (p. ej., infección pulmonar o fiebre) y se ha llevado a cabo con éxito cardioversión, no se recomienda el uso de <b>antiarrítmicos</b> para mantener el ritmo sinusal, a no ser que haya factores de riesgo para la recurrencia.
NEUROLOGÍA
No usar fármacos con potenciales efectos secundarios extrapiramidales ( <b>antieméticos, antivertiginosos, procinéticos</b> ) en pacientes con enfermedad de Parkinson.
No usar <b>anticoagulantes</b> de forma rutinaria en el tratamiento del ictus agudo.
En pacientes con esclerosis múltiple no usar tratamiento con <b>corticoesteroides</b> de larga duración.
MEDICINA DE FAMILIA (SE Medicina de Familia y Comunitaria, SE de Atención Primaria y SE de Médicos Generales y de Familia)
No utilizar la <b>terapia hormonal (estrógenos o estrógenos con progestágenos)</b> con el objetivo de prevenir la enfermedad vascular en mujeres posmenopáusicas.
No usar tiras reactivas y glucómetros en pacientes diabéticos tipo 2 en tratamiento con <b>fármacos orales no hipoglucemiantes</b> , salvo situaciones de control glucémico inestable.
No emplear la <b>rifampicina junto con pirazinamida</b> por su elevada toxicidad para la quimioprofilaxis primaria de la tuberculosis en las personas inmunocompetentes.

adaptadas a la flora local de cada hospital y monitorización de la duración máxima en profilaxis quirúrgica en función del tipo de intervención; optimización del tratamiento según criterios farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD); la monitorización farmacocinética de antibióticos, con la consiguiente individualización posológica, evita situaciones de toxicidad,

y ayuda a aumentar la efectividad y respuesta clínica en los pacientes y, en un término, prevenir los casos de multiresistencia; entre otros. La monitorización de niveles de diversos fármacos favorece la optimización de la dosis en determinadas situaciones antes de utilizar tratamientos de reciente incorporación en los que no existe tanta experiencia de uso, y que muchas

veces tienen un impacto económico mayor. Además, la farmacogenética, como parte de la medicina personalizada, contribuye a adoptar las mejores estrategias en los tratamientos oncológicos, entre otros, no utilizando tratamientos no eficaces en ese paciente concreto.

En conclusión, consideramos que, como parte de un equipo clínico multidisciplinar, y con un enfoque metodológico riguroso, los profesionales sanitarios especialistas en Farmacia Hospitalaria podemos colaborar en el proyecto.

## Financiación

No existen fuentes de financiación.

## Bibliografía

1. Cassel CK, Guest JA. Choosing wisely: Helping physicians and patients make smart decisions about their care. *JAMA*. 2012;307:1801-2.
2. García-Alegría J. El reto de no hacer. *Rev Clin Esp*. 2017;217(4):208-9.
3. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Compromiso por la Calidad de las Sociedades Científicas en España. 2017. [Consultado 05/10/2017]. Disponible en: <https://www.mssi.gob.es/profesionales/excelencia/home.htm>
4. Morgan DJ, Dhruva SS, Wright SM, Korenstein D. 2016 update on medical overuse: A systematic review. *JAMA Intern Med*. 2016;176:1687-92.
5. OECD. Tackling Wasteful Spending on Health. Paris: OECD, Publishing; 2017.
6. Makary MA, Daniel M. Medical error—the third leading cause of death in the US. *Br Med J*. 2016;353:i2139.
7. Stimulating Innovation Management of Polypharmacy and Adherence in the Elderly (SIMPATY). 2017. [Consultado 05/10/2017]. Disponible en: <http://www.simpaty.eu/>

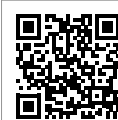
## Conflicto de intereses

Sin conflictos de interés.

## Agradecimientos

Al Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, así como a los profesionales que están detrás del proyecto "Compromiso por la calidad de las Sociedades Científicas en España".

Todos los autores, A. Frutos Pérez-Surio, M. Á. Allende-Bandrés, I. Puértolas-Tena, y M. Arenere-Mendoza han participado en todas las fases elaboración del manuscrito, desde la concepción y diseño del manuscrito, hasta la redacción, revisión, aprobación del manuscrito remitido.



DOI:10.7399/fh.10950

## Revisores de originales publicados en 2017

El Comité Editorial de Farmacia Hospitalaria agradece a todas las personas que a lo largo del año 2017 han colaborado de manera desinteresada en realizar revisión por pares de los artículos recibidos. A continuación se relacionan:

Nombre	Apellidos	Centro de trabajo
M.ª Reyes	Abad Sazatornil	Jefa de Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza
Laila	Abdel-Kader Martín	Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla Servicio Andaluz de Salud
Carmelo	Aguirre Gómez	Hospital Galdakao - Usansolo. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco
M.ª José	Agustín Ferrández	Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza
Emilio Jesús	Alegre del Rey	Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Puerto Real
Eva Rocío	Alfaro Lara	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía Consejería de Salud de la Junta de Andalucía
José María	Alonso Herreros	Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Los Arcos Mar Menor. Murcia
Concepción	Álvarez del Vayo Benito	Servicio de Farmacia. Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla
Vera Lucía	Areas del Águila	Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM)
Rocío	Asensi Díez	Hospital Regional Universitario de Málaga (antiguo Carlos Haya)
Idoia	Beobide Telleira	Hospital Ricardo Bermingham (Fundacion Matia). San Sebastián
Yolanda	Borrego Izquierdo	Gerencia de Atención Primaria de Cantabria
Betsabe	Cáliz Hernández	Servicio Madrileño de Salud
Ainara	Campino Villegas	Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo. Vizcaya
María Rosa	Cantudo Cuenca	Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme. Sevilla
Francisco Javier	Carrera Hueso	Hospital Dr. Moliner. Valencia
Carmen	Castellano	Geriatra. Hospital Ramón y Cajal. Madrid
Ana Cristina	Cercós Lletí	Conselleria Sanitat - Farmacia
David	Conde Estévez	Hospital del Mar. Barcelona
Cristina L.	Crespo Martínez	Hospital Ntra. Sra Guadalupe. La Gomera
Isabel	Cuesta López	Servicio de Farmacia. Hospital Ramón y Cajal. Madrid
Olga	Delgado Sánchez	Hospital Son Espases. Palma de Mallorca
Eva	Delgado Silveira	Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid
Raúl	Diez Fernández	Servicio de Farmacia. Hospital Univ. de Getafe. Madrid
Vicente	Escudero Vilaplana	Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid
Vicente	Faus Felipe	Agencia Sanitaria Costa del Sol - Aig Farmacia y Nutrición
Isabel	Font Noguera	Hospital La Fe de Valencia
M.ª Dolores	Fraga Fuentes	Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan. Ciudad Real
Montserrat	García García	Unidad Farmacovigilancia Capv. Galdakao-Usansolo Ospitalea
Pedro	García Salom	Servicio Valenciano de Salud. Hospital Vega Baja. Orihuela Servicio de Farmacia Universidad Miguel Hernández. Dto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica



## Revisores de originales publicados en 2017

Nombre	Apellidos	Centro de trabajo
Marga	Garrido Siles	Unidad de Farmacia Oncológica. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga
Enrique	Gavilán	Centro de Salud Montehermoso. Cáceres. España
M.ª Victoria	Gil Navarro	Hospital General Virgen del Rocío. Sevilla
M.ª Ángeles	Gil Lemus	Servicio de Farmacia. Hospital de Cruces. Barakaldo. Vizcaya
Álvaro	Giménez Manzorro	Hospital Gregorio Marañón. Madrid
Jordi	Ginés Rubio	Servicio de Farmacia. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca
María Teresa	Gómez de Travededo Calvo	Servicio de Farmacia. Hospital del Servicio Andaluz de Salud. Jérez de la Frontera. Cádiz
Eva	González-Haba	Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid
Teresa	Gramage Caro	Servicio de Farmacia. Hospital Ramón y Cajal. Madrid
Elena	Gras Colomer	Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia
Santiago	Grau Cerrato	Hospital del Mar. Barcelona
Jose María	Gutierrez Urbon	Servicio Gallego de Salud (SERGAS)
Olatz	Ibarra Barrueta	Hospital de Urduliz- Alfredo Espinosa. Osi Uribe. Urduliz. Bizkaia
M.ª Luisa	Iglesias Lepine	Corporación Sanitaria y Universitaria Parc Tauli. Hospital de Sabadell
Aitziber	Illaro Uranga	Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander
Garbiñe	Lizeaga	Hospital Universitario Donostia. San Sebastián
Eduardo	López Briz	Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia
M.ª Carmen	López Cabezas	Hospital Clinic i Provincial. Barcelona
Elena	López Montero	Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela
María Angeles	López-Montenegro Soria	Servicio de Farmacia. Hospital Lluís Alcanyís Xàtiva. Valencia
José Antonio	Marcos Rodríguez	Hospital Universitario Virgen de La Macarena. Sevilla
Luis	Margusino Framiñán	Complejo Hospitalario Universitario A Coruña
Juan Francisco	Marín Pozo	-
Juan Francisco	Márquez Peiró	Hospital Vithas Perpetuo Internacional. Alicante
Esther	Márquez Saavedra	Servicio Andaluz de Salud
Virginia	Martínez-Callejo	Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander
Iciar	Martínez-López	Departamento de Farmacia. Son Espases Hospital. Palma de Mallorca
Javier	Mateu de Antonio	Servicio de Farmacia. Hospital del Mar. Barcelona
Javier	Merino Alonso	Hospital Nuestra Señora de Candelaria. Sta. Cruz de Tenerife
Emilio	Molina Cuadrado	Hospital Torrecárdenas. Almería
José Antonio	Morales Molina	Hospital de Poniente. Almería
M.ª Estela	Moreno Martínez	Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
Ramón	Morillo Verdugo	Hospital de Valme. Sevilla
Ana	Moya Gil	Hospital Universitario. Dr. Peset. Valencia
Herminia	Navarro Aznárez	Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza
Eva	Negro Vega	Hospital Universitario de Getafe. Madrid
Santiago	Nogue	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona
Rosario	Olivera Fernández	Estructura Organizativa de Gestión Integrada. Pontevedra
Juan Pablo	Ordovás Baines	Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.
Marta	Ortega Ortega	Departamento de Economía Aplicada VI. Facultad de Ciencias Económicas y Empresariales. Universidad Complutense de Madrid
Ana	Ortega Eslava	Servicio de Farmacia. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona
Luis	Ortega Valín	Servicio de Farmacia. Hospital de León. León

## Revisores de originales publicados en 2017

Nombre	Apellidos	Centro de trabajo
M.ª José	Otero López	Hospital Universitario Salamanca. Salamanca
Covadonga	Pérez Menéndez-Conde	Servicio de Farmacia. Hospital Ramón y Cajal. Madrid
Ana	Pérez Plasencia	Servicio de Farmacia. Hospital Universitario. Josep Trueta. Gerona
Guadalupe	Piñeiro Corrales	Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo
Begoña	Porta Oltra	Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia
Susana	Redondo Capafons	Hospital Universitari Mútua Terrassa. Terrassa
Ana Cristina	Riestra Ayora	Instituto Oftalmológico Fernández-Vega. Madrid
Gisela	Riu Viladoms	Hospital Clínico y Provincial. Barcelona
Belén	Rodríguez Marrodán	Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid
Esther	Rodríguez Murphy	Hospital de La Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
Rosa M.ª	Romero Jiménez	Hospital Gregorio Marañón. Madrid
Marcela Noemi	Rousseau R	Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan. Buenos Aires
Jesús	Ruiz Ramos	Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia
José Antonio	Sacristán del Castillo	Lilly. Director Médico. Madrid
Marina	Sánchez Cuervo	Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid
Javier	Sánchez-Rubio Ferrández	Hospital Universitario de Getafe. Madrid
Alejandro	Santiago Pérez	Hospital Clínico San Carlos. Madrid
Bernardo	Santos Ramos	Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
María Dolores	Santos Rubio	Servicio de Farmacia. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla
Joan Antón	Schoenenberger Arnaiz	Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lérida
Pablo	Selvi Sabater	Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia
Daniel	Sevilla Sánchez	-
Mariola	Sirvent Ochando	Clínica Vistahermosa. Alicante
José Miguel	Sotoca Monbona	Hospital Clínico y Provincial. Barcelona
Dolors	Soy Muner	Servicio de Farmacia. Hospital Clínico y Provincial. Barcelona
Jaime	Torelló Iserte	Centro Andaluz de Farmacovigilancia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
Montse	Tuset	Hospital Clínico y Provincial. Barcelona
María Paz	Valverde	Hospital Universitario de Salamanca
María Dolores	Vega Coca	Servicio de Farmacia. Hospital Universitario. Virgen del Rocío. Sevilla
Manuel	Vélez Díaz-Pallarés	Servicio de Farmacia. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

**INFORME SOBRE EL PROCESO EDITORIAL INTERNO DE LA REVISTA EN 2017**

N.º trabajos recibidos:	158
N.º trabajos aceptados:	87
N.º medio de revisores por artículo:	2,55
Tiempo medio de recepción a revisión (días):	17,48
Tiempo medio en realizarse revisiones (días):	99,38
Tiempo medio aceptación/publicación (días):	30,15