

# el farmacéutico hospitales

www.elfarmacéuticohospital.es

nº 217 | Enero 2020

## CRÓNICAS

4 II Encuentro de Expertos en Gestión Sanitaria y Economía de la Salud

## ENTREVISTAS

6 Dr. Raúl Díez Fernández

8 Carcinoma basocelular localmente avanzado

## EN PROFUNDIDAD

10 Agentes biológicos aprobados y en desarrollo clínico para el tratamiento de la dermatitis atópica

23 Ajuste de fármacos en pacientes con insuficiencia hepática

## CASO CLÍNICO

40 Atención farmacéutica en el paciente pediátrico con dieta cetogénica

**Xtandi**<sup>TM</sup>  
enzalutamida

comprimidos recubiertos con película



Tras **69 meses** de seguimiento Xtandi<sup>TM</sup> sigue demostrando eficacia y seguridad en CPRCm<sup>\*1</sup>

Gracias a su formulación en comprimidos



Mejora la adherencia<sup>2</sup>

tamaño mediano de los comprimidos (10,1mm)

Facilita la deglución<sup>2</sup>

No precisa la administración de corticoides<sup>3</sup>

No requiere monitorizaciones especiales<sup>4</sup>

Se puede tomar con o sin alimentos<sup>5</sup>

\*CPRCm: Cáncer de Próstata Resistente a la Castración metastásico

1. Armstrong A. et al, Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Long-term overall survival and safety analyses of the phase 3 PREVAIL study. Eur Urol Suppl 2019; 18(1);e1217. 2. Nimomiya S. et al, Preference for enzalutamide capsules versus tablet pills in patients with prostate cancer. International Journal of Urology (2019). 3. Beer TM et al, Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. N Engl J Med 2014; 371: 424–33. 4. Rubio-Terres C., et al. Análisis del impacto presupuestario de enzalutamida en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración no tratado previamente con quimioterapia. Rev. Española Salud Econ. 2017; 12(5):890-897. 5. Ficha técnica de Xtandi<sup>TM</sup>, disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002639/WCS00144996.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002639/WCS00144996.pdf).

MAYO

astellas

Ver ficha técnica en págs. 21-22

**Xtandi**<sup>TM</sup>  
enzalutamida

comprimidos recubiertos con película



Tras **69 meses**  
de seguimiento Xtandi<sup>TM</sup> sigue  
demostrando eficacia y seguridad  
en CPRCm\*1

Gracias a su formulación  
en comprimidos



Mejora la  
adherencia<sup>2</sup>

tamaño  
mediano de los  
comprimidos  
(10,1mm)

Facilita la  
deglución<sup>2</sup>

No precisa la  
administración  
de corticoides<sup>3</sup>

No requiere  
monitorizaciones  
especiales<sup>4</sup>

Se puede  
tomar con o  
sin alimentos<sup>5</sup>

# Curadona

100 mg/ml solución cutánea  
Povidona Iodada

Tu aliado en la desinfección

Curadona es un producto indicado  
como antiséptico del **campo operatorio**,  
zonas de punción, heridas, quemaduras y  
material quirúrgico.

Aconsejado también para la desinfección  
por irrigación de zonas sépticas  
corporales: peritoneo, pleura y huesos.



XTD\_2019\_0211\_ES Fecha de elaboración: 12/2019

Ver ficha técnica en pág. 20

\*CPRCm: Cáncer de Próstata Resistente a la Castración metastásico

1. Armstrong A. et al, Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Long-term overall survival and safety analyses of the phase 3 PREVAIL study. Eur Urol Suppl 2019; 18(1):e1217. 2. Nimomiya S. et al, Preference for enzalutamide capsules versus tablet pills in patients with prostate cancer. International Journal of Urology (2019). 3. Beer TM et al, Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. N Engl J Med 2014; 371: 424-33. 4. Rubio-Terres C., et al. Análisis del impacto presupuestario de enzalutamida en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración no tratado previamente con quimioterapia. Rev. Española Salud Econ. 2017; 12(5):890-897. 5. Ficha técnica de Xtandi<sup>TM</sup>, disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002639/WCS00144996.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002639/WCS00144996.pdf).

**astellas**

Ver ficha técnica en págs. 21-22

**LAINCO, S.A.**

Avda. Bizet, 8-12  
08191 Rubí (Barcelona)  
Teléfono: 93 586 20 15  
[www.lainco.es](http://www.lainco.es) · Email: [lainco@lainco.es](mailto:lainco@lainco.es)

## sumario

### CRÓNICAS

- 4 **II Encuentro de Expertos en Gestión Sanitaria y Economía de la Salud**

### ENTREVISTA

- 6 **Dr. Raúl Díez Fernández**
- 8 **Carcinoma basocelular localmente avanzado**

### EN PROFUNDIDAD

- 10 **Agentes biológicos aprobados y en desarrollo clínico para el tratamiento de la dermatitis atópica**

S. Otero Torres, E. Serra Baldrich, N. Padullés Zamora, A. Suárez-Lledó Grande, E. Santacana Juncosa, D. Comas Sugrañes

- 23 **Ajuste de fármacos en pacientes con insuficiencia hepática**

M.S. Aldirra-Taha, M. Sagalés-Torra, A. Planas-Giner, M.E. Cárdbaba-García, M.A. Pérez-Quirós, N. Rudi Sola

### CASO CLÍNICO

- 40 **Atención farmacéutica en el paciente pediátrico con dieta cetogénica**

C. Cañete Ramírez, M. García Palomo

#### Directores:

María Queralt Gorgas Torner,  
Juan Carlos Juárez Giménez

**Coordinador editorial:** Javier March

**Dirección artística y diseño:** Emili Sagóls

#### Departamento comercial:

Barcelona: Mónica Sáez  
(msaez@edicionesmayo.es)  
Madrid: Laura Giménez  
(lauragimenez@edicionesmayo.es)

#### Comité científico:

Manuel Jesús Cárdenas Aranzana.  
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba  
María Dolores Fraga Fuentes.  
Hospital General La Mancha Centro. Ciudad Real  
Mario Longoni Merino.  
Hospital Universitari Mútua Terrassa. Barcelona  
Cecilia Martínez Fernández-Llamazares.  
Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Edita:

**MAYO**

www.edicionesmayo.es

#### Redacción y administración:

Aribau, 168, 5.º; 08036 Barcelona  
Tel.: 932 090 255. Fax: 932 020 643  
e-mail: edmayo@edicionesmayo.es  
Madrid: López de Hoyos, 286; 28043 Madrid  
Tel.: 914 115 800. Fax: 915 159 693  
e-mail: mayomad@edicionesmayo.es

**Depósito legal:** B. 38994-90

**ISSN:** 0214-4697

**Foto portada:** 123RF.com

**Esta revista está indexada en la base de datos International Pharmaceutical Abstracts (IPA)**

El farmacéutico hospitales consta en los catálogos y directorios de revistas:

- Catàleg Col·lectiu de Publicacions Periòdiques de la Coordinadora de Documentació Biomèdica (CDB)
- Catálogo Colectivo de Publicaciones Periódicas de la Biblioteca Nacional (BNE)
- Directorio de revistas españolas de ciencias de la salud de la Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud (BNCS)
- Sistema Regional de Información en Línea para revistas Científicas de América Latina, El Caribe, España y Portugal (Latindex)

© Ediciones Mayo. Reservados todos los derechos. Se prohíbe la reproducción total o parcial de los artículos contenidos en este número sin autorización previa y escrita del editor. Los artículos aquí publicados reflejan la opinión de sus autores, **el farmacéutico hospitales** no se responsabiliza necesariamente de los criterios en ellos expuestos

# II Encuentro de Expertos en Gestión Sanitaria y Economía de la Salud

Texto y fotografías: Aurelia Maella

**El progreso de la innovación farmacéutica visto desde la economía, el papel de la evaluación en la compra de medicamentos, los modelos de compra y los instrumentos de medida de resultados en salud fueron los grandes ejes temáticos del II Encuentro de Expertos en Gestión Sanitaria y Economía de la Salud, celebrado los pasados 28 y 29 de noviembre de 2019 en las instalaciones de la Barcelona School of Management (BSM) (Universitat Pompeu Fabra [UPF]) en Barcelona.**

La reunión fue dirigida por Jaume Puig-Junoy, director del Máster en Economía de la Salud y del Medicamento de la BSM, y contó con el patrocinio de Almirall. El propio J. Puig-Junoy junto con el Dr. Josep Maria Argimón, director de l'Institut Català de la Salut, y Oriol Amat i Salas, decano de la UPF-BSM, fueron los encargados de abrir las jornadas.

En la conferencia inaugural, el Prof. Félix Lobo Aleu, catedrático emérito de Economía de la Universidad Carlos III (Madrid) y presidente del Comité Asesor para la Financiación de la Prestación Farmacéutica del Sistema Nacional de Salud, aportó una visión desde la perspectiva económica sobre el progreso de la innovación farmacéutica. En la sesión, el experto destacó la escasez de estudios sobre costes económicos de investigación de nuevos medicamentos «debido a que los datos existentes son muy limitados». Sin embargo, aseguró que el conocimiento de éstos es muy importante porque, entre otros motivos, determinan el ritmo de la innovación y justifican los precios de los medicamentos. A su juicio, «la falta de transparencia de los costes de la I+D de un nuevo medicamento es un problema que no es imposible de resolver, incluso respetando los intereses individuales de las empresas, y por ello debería solucionarse».

En la primera mesa del encuentro, Maria Antònia Manges (directora de Farmacia del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona), J. Puig-Junoy (director académico del encuentro) y Juan Oliva (catedrático del Departamento de Fundamentos de Análisis Económico de la Universidad de Castilla-La Mancha,



Josep Maria Argimón, Oriol Amat i Salas y Jaume Puig-Junoy fueron los encargados de abrir el encuentro

Madrid) analizaron el papel de la evaluación en la compra de medicamentos en una discusión que fue moderada por José María López Alemany (director de *Diario Farma*, Madrid). M.A. Manges detalló el funcionamiento y la metodología del Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud (CatSalut), centrándose específicamente en el proyecto que realiza la evaluación de medicamentos de uso hospitalario de dispensación ambulatoria desde 2010. Como logros del programa, M.A. Manges destacó, entre otros, que «se ha conseguido un posicionamiento único de los medicamentos para todos los hospitales de Cataluña y un entorno mucho más justo para los pacientes». Además, al estar los colectivos implicados tan representados, ha favorecido la creación de una cultura de coparticipación muy importante.

Por otra parte, J. Oliva indicó que uno de los motivos por los que no se ha dado el paso definitivo en España para implementar la valoración económica para



Antoni Gilabert, Ana Clopés, Miguel Ángel Calleja y Alicia Herrero

tomar las decisiones del sistema es que «el proceso es muy complejo y requiere ir dando pequeños pasos». Si bien reconoció que varios países europeos han ido avanzando en los últimos años en la incorporación de la evaluación económica en distintos modelos de decisión, sobre todo en la macrogestión, «sin embargo, en España esto no ha sucedido». En su opinión, la evaluación económica no se ha incorporado fundamentalmente porque «aunque los discursos políticos siempre han apelado al criterio de eficiencia, ha faltado voluntad para llevarlo a la práctica».

La segunda mesa de la reunión se centró en la experiencia en los procesos de compra de medicamentos en el ámbito hospitalario. En la discusión, que fue moderada por Antoni Gilabert (director del Área de Farmacia y del Medicamento del Consorci de Salut i Social de Catalunya), participaron Ana Clopés (adjunta a Dirección General en el Instituto Catalán de Oncología, Barcelona), Miguel Ángel Calleja (expresidente de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria) y Alicia Herrero (jefa del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario La Paz, Madrid). En la mesa, A. Clopés remarcó la necesidad de colaboración en la compra. «El medicamento se ha de comprar en función del conocimiento y el resultado que aporta y, por ello, creo que debe haber una colaboración tanto de toda la estructura organizativa que acompaña al proceso de compra como del vendedor», señaló.

Todos los expertos estuvieron de acuerdo en que la compra debería ser estratégica y colaborativa y no una mera gestión de suministros. A este propósito, A. Gilabert destacó que «cuando hablamos de com-

pra tenemos que desterrar ya la palabra “precio” porque éste va ligado al producto y la compra debería ir también ligada a otros elementos: una indicación, una solución o un proceso».

Por su parte, M.A. Calleja reconoció que la compra está transformándose en España de forma lenta pero continua. «Ahora existen incluso acuerdos a nivel nacional de pago por resultados, como el caso de las terapias celulares CAR-T, que constituyen un modelo de innovación y garantizan la equidad», recordó.

Para la compra de las nuevas terapias (celulares, génicas...), los expertos destacaron la necesidad de utilizar modelos de financiación aplazada. «El elevado precio de estas terapias exige innovar en los modelos de compra y en los modelos de gestión», indicó A. Herrero.

Como modelo innovador, la mesa planteó la compra por *leasing* de un producto o línea terapéutica. A este propósito, M.A. Calleja indicó que en el ámbito de las nuevas tecnologías (p. ej., diagnóstico por la imagen) el *leasing* se utiliza con mucha frecuencia. «Se trata de trasladar eso que ya estamos haciendo, y que es legal, al ámbito del medicamento», puntualizó.

En la última mesa, moderada por J. Oliva (Universidad de Castilla-La Mancha), los expertos Miguel Ángel Casado (director de Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia) y Jordi Alonso (coordinador del Grupo de Investigación en Servicios Sanitarios del Instituto Hospital del Mar de Investigación Médica, Barcelona) analizaron los instrumentos de medida de resultados en salud desde diferentes perspectivas. Por su parte, Jaume Notario (dermatólogo del Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona) abordó la gestión de la eficiencia en la práctica clínica.

En su intervención, M.A. Casado remarcó que los resultados centrados en el paciente son fundamentales. A este propósito, señaló que «hasta ahora nos centrábamos en la evidencia clínica, que es fundamental, pero no debemos olvidar la importancia creciente de la evidencia individual (calidad de vida relacionada con la salud, adherencia y persistencia y satisfacción y preferencias) y de la evidencia social (necesidades no cubiertas, reducción de desigualdades, productividad laboral)». ■



## «Es necesario que los farmacéuticos oncológicos nos mantengamos actualizados en las nuevas terapias»

Dr. Raúl Díez Fernández

Especialista en Farmacia Oncológica. Hospital Universitario de Getafe (Madrid)

### ¿Cuál es el papel del farmacéutico hospitalario en el equipo multidisciplinario encargado del manejo del paciente oncohematológico?

Es el que se refleja en el Plan Estratégico de Atención Farmacéutica al Paciente Oncohematológico del Grupo Español de Farmacia Oncológica (GEDEFO): «Nuestra misión como farmacéuticos oncohematológicos es proveer atención farmacéutica de calidad para conseguir el máximo beneficio clínico y contribuir a mejorar los resultados en salud de una manera eficiente». El farmacéutico contribuye a mejorar el estado de salud de sus pacientes optimizando su farmacoterapia, planteando las opciones más eficaces y seguras para cada paciente individualmente y educándole para conseguir el máximo beneficio posible. Al hacerlo de forma eficiente, permite que futuros pacientes se puedan seguir beneficiando de estos tratamientos.

### A la hora de diseñar el plan de tratamiento para el paciente oncológico, ¿qué papel le corresponde al farmacéutico hospitalario?

Previamente, el farmacéutico ha trabajado –junto con los médicos que atienden a estos pacientes y a través de las comisiones de farmacia y terapéutica– en el posicionamiento de los fármacos y la protocolización de los tratamientos. De este modo, se garantiza que las alternativas de tratamiento ofrecidas al paciente posteriormente sean las más adecuadas de acuerdo con la evidencia disponible. Por supuesto, esta protocolización es también de equidad y reduce la variabilidad en el tratamiento que no esté justificada por razones clínicas.

Definir un plan de tratamiento requiere, cada vez más, la adopción de decisiones consensuadas en equipos multidisciplinarios dentro de los comités de tumores. Actualmente existe una demanda por parte de muchos de estos comités para que los farmacéuticos participen, y es una realidad ya en muchos centros.

### En el simposio celebrado durante el congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Dra. Natacha Bolaños dijo que «el farmacéutico no debe limitarse a lo farmacológico, ya que desempeña un papel muy relevante en preparar a un paciente e informarle sobre la seguridad del tratamiento, las interacciones, las sustancias o seudoterapias que no son inocuas». ¿Está de acuerdo?

Completamente. De hecho, ésas son las tareas que realizamos en las consultas de atención farmacéutica a pacientes oncohematológicos. Los farmacéuticos que llevamos estas consultas debemos asegurarnos no sólo de que la indicación del medicamento que vamos a dispensar sea correcta de acuerdo con la patología y la situación clínica del paciente, sino también de que el paciente entienda el tratamiento, cómo tomarlo y cómo actuar en caso de toxicidad. Además, revisamos todo el tratamiento farmacológico del paciente para detectar posibles interacciones y «pactamos» con él las pautas para tomarlo de la mejor manera.

Muchos pacientes oncológicos recurren a seudoterapias o productos de herbolario para comple-

mentar su tratamiento. Desde el respeto a las ideas del paciente y a su libertad para manejar la enfermedad, los farmacéuticos oncológicos revisamos estas terapias y velamos para que no comprometan la seguridad del tratamiento farmacológico dispensado ni los resultados esperados del mismo.

**Tengo entendido que la oncohematología está atravesando una etapa de cambios. ¿Es así? ¿Cuáles son estos cambios? ¿Se puede decir que en este campo el futuro es prometedor? ¿Nos acercamos a una medicina realmente personalizada?**

Ciertamente. En los últimos años se están comercializando tratamientos que actúan sobre dianas muy específicas. Esto permite definir mejor a los grupos de pacientes que más se pueden beneficiar, evitando exponerlos a tratamientos que, en mayor o menor medida, siguen siendo tóxicos, pero que no van a mejorar su estado de salud. Por supuesto, esta individualización del tratamiento convierte a estos medicamentos, con un elevado coste de adquisición, en alternativas más eficientes.

Es presente y futuro, pero no debemos olvidar que sigue habiendo un gran número de pacientes que, hoy en día, no es posible tratar con estos tratamientos dirigidos. Los farmacéuticos oncólogos debemos seguir proveyendo –como hemos hecho hasta ahora– la atención necesaria a estos pacientes para reducir y manejar la toxicidad de estos tratamientos.

La medicina siempre ha sido personalizada en cuanto a que las decisiones de tratamiento son diferentes para cada paciente, incluso con la misma indicación terapéutica. Lo que hace la medicina ahora aún «más personalizada» son las nuevas herramientas que detectan dianas que permiten optar por tratamientos más específicos que actúen sobre ellas.

**¿Cuál es el papel del servicio de farmacia y del farmacéutico oncohematológico en las terapias avanzadas?**

En principio, son medicamentos como los que llevamos dispensando siempre, y hay que seguir los mismos procedimientos que hasta ahora. Debemos evaluar las nuevas terapias y definir su posicionamiento en los protocolos de tratamiento en nuestros centros. Debemos trabajar con los médicos para definir los planes de tratamiento específicos en cada paciente. Debemos seguir validando individualmente estos tratamientos cuando se prescriban a un paciente. Y, por último, debemos seguir educando a los pacientes sobre sus tratamientos.

Aparte de lo que ya estábamos haciendo, en el caso de tratamientos con un elevado beneficio clínico, debemos trabajar para que los pacientes puedan acceder cuanto antes a estos tratamientos.

**La formación continuada y la actualización son fundamentales siempre, pero quizás más para los farmacéuticos oncohematológicos. ¿Está de acuerdo?**

En oncohematología, el ritmo al que se crea nueva evidencia que implica cambios en el manejo de nuestros pacientes es muy elevado. Es necesario que los farmacéuticos oncológicos nos mantengamos actualizados en las nuevas terapias. Personalmente, lo considero un reto muy difícil de alcanzar, dado el elevado volumen de literatura que hay que leer para mantenerse cien por cien actualizado. Sin embargo, no es una opción el dejar de formarse, ya que esto conllevaría una peor atención para nuestros pacientes.

**¿Existe verdadera compenetración entre los equipos multidisciplinarios por lo que respecta a la oncohematología?**

Depende de los centros, pero sí me atrevo a decir que cada vez es mayor y, en un futuro no muy lejano, será impensable tomar decisiones de tratamiento sin tener en cuenta a todos los profesionales involucrados, incluidos los farmacéuticos. ■

Dres. Silvia Artacho y Onofre Sanmartín

## Carcinoma basocelular localmente avanzado

**El carcinoma basocelular localmente avanzado fue el tema de debate en una de las sesiones del 64 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, en la que participaron los Dres. Silvia Artacho, farmacéutica del Hospital Universitario Virgen de Valme, de Sevilla, y Onofre Sanmartín, dermatólogo del Instituto Valenciano de Oncología.**

En su intervención, la Dra. Artacho destacó «el notable impacto en la calidad de vida de los pacientes que evolucionan a los estados más avanzados. Los problemas que más preocupan a este tipo de pacientes son el dolor, el sangrado, el exudado o mal olor, las deformaciones físicas, el rechazo social, la existencia de síntomas depresivos y la pérdida de funcionalidad». Asimismo, indicó que «para la atención farmacéutica hospitalaria, el manejo de los efectos adversos mediante el ajuste de dosis es fundamental», por lo que señaló que «hay que tener en cuenta que está disponible una nueva terapia dirigida que tiene una vida media larga (28 días); la posibilidad de pauta en días alternos permite manejar mejor el ajuste de dosis frente a los efectos secundarios».

### Terapia dirigida sonidegib

Sonidegib tiene una acumulación en la piel 6 veces mayor que en el plasma y, por tanto, su volumen aparente de distribución es muy elevado. Asimismo, la unión a las proteínas plasmáticas también es muy alta. Esto le confiere unas características farmacocinéticas que le proporcionan unas propiedades farmacológicas diferenciadas a la dosis autorizada de 200 mg/día (véase ficha técnica del producto)<sup>1</sup>.

El carcinoma basocelular localmente avanzado es un tumor invasivo que causa lesiones con ciertas repercusiones estéticas, funcionales y emocionales. Se forman tumores, por ejemplo, en la nariz, las orejas y las mejillas, que causan una alteración importante en la estética y la calidad de vida de quie-

nes los padecen, y es habitual que estos pacientes tiendan a recluirse o experimentar rechazo social.

Son tumores que se localizan principalmente en la región de la cabeza. Debido al propio crecimiento tumoral o a una cirugía previa, podría originar alteraciones estéticas y funcionales importantes con posibles repercusiones emocionales y la reducción de la autonomía del paciente para actividades básicas de la vida diaria.

Hasta la aparición de las terapias dirigidas, el tratamiento consistía en la aplicación casi siempre combinada de cirugía y radioterapia. En ocasiones, estos tratamientos podían no ser suficientes y adecuados para la erradicación completa del tumor o estar contraindicados. Es una patología generalmente no mortal, pero de suma gravedad, y constituye una prioridad médica no cubierta que tiene pocas alternativas y un mal pronóstico si no se trata adecuadamente.

El Dr. Sanmartín explicó en la sesión que «ahora está disponible en el arsenal terapéutico en España la terapia dirigida sonidegib». «El médico especialista (dermatólogo, oncólogo, fundamentalmente) –añadió– dispone de dos inhibidores de la vía Hedgehog para el carcinoma basocelular localmente avanzado, ambos eficaces y con un perfil de seguridad aceptable como terapia sistémica, cada uno con características farmacológicas diferenciadas». «Más del 90% de casos de carcinoma basocelular localmente avanzado –puntualizó– son originados por mutaciones de la llamada vía Hedgehog, vía molecular de señalización que desempeña un papel crucial durante la embriogénesis (proceso tras la fe-

cundación que da lugar al embrión), pero que en la edad adulta sólo se encuentra activada en el folículo piloso, las células madre y la epidermis. Esta vía mutada en la edad adulta se encuentra implicada en el desarrollo de tipos concretos tumorales, como en este caso. Los inhibidores Hedgehog bloquean esta vía e inhiben la producción de sustancias que llevarían al crecimiento de este tipo tumoral».

### Estudio pivotal BOLT

La calidad de vida analizada en el estudio pivotal BOLT, con sonidegib, concluye que la mayoría de los pacientes la mejoran o la mantienen tras ser tratados con sonidegib. Se dispone de datos de seguimiento de hasta 42 meses, y algunos países, como Francia, Alemania y Suiza, ya tienen experiencia con un importante número de pacientes. El tipo de reacciones adversas es común a los inhibidores de la vía Hedgehog, en general bien tolerado. Las reacciones adversas típicas son la alopecia, los espasmos musculares y la pérdida del gusto, por lo general leves y reversibles cuando se suspende el tratamiento. Sonidegib es el único inhibidor de la vía Hedgehog que se permite administrar en días alternos, lo que podría representar una ventaja para alargar los intervalos entre dosis y minimizar los efectos adversos, manteniendo la efectividad.

Las conclusiones del Dr. Sanmartín fueron que «la eficacia clínica se mantuvo de forma consistente a lo largo de 42 meses. Hubo una buena tolerabilidad y el perfil de seguridad fue elevado. Esta terapia dirigida permite la alternancia de dosis para ayudar al manejo de los efectos adversos».

Respecto a los criterios de financiación de sonidegib que han valorado las autoridades sanitarias, se ha considerado la relación coste-efectividad y el interés para la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud. Según el informe de posicionamiento terapéutico de sonidegib<sup>2</sup>, su eficacia es relevante y su seguridad puede ser más favorable (aunque las interrupciones de tratamiento no permiten sacar conclusiones sólidas), y la elección del tratamiento queda determinado por criterios de eficiencia. Esto posiciona mejor a sonidegib debido a su menor coste.

Sonidegib, de SUN Pharma, ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma basocelular localmente avanzado no susceptible a cirugía ni a radioterapia. Es una terapia dirigida dentro de una nueva clase farmacológica, como son los inhibidores de la vía Hedgehog, en una patología con muy pocas opciones de tratamiento<sup>3</sup>. El medicamento es una cápsula de administración oral diaria.

Sonidegib tiene una eficacia demostrada<sup>4-7</sup>, con una reducción del tumor en el 92% de los casos y una tasa de control de la enfermedad del 91%. El estudio pivotal BOLT publicado recientemente<sup>8</sup> corrobora la eficacia y la seguridad a largo plazo de los pacientes incluidos en él. ■

### Bibliografía

1. Odomzo®. Ficha Técnica del medicamento. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR). Disponible en: <http://www.eudra.org/emea.html>
2. Informe de posicionamiento terapéutico de sonidegib (Odomzo®). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-sonidegib-Odomzo-carcinoma-basocelular.pdf?x52508>
3. Peer E, Tesanovic S, Aberger F. Next-generation Hedgehog/GLI pathway inhibitors for cancer therapy. *Cancers (Basel)*. 2019; 11(4). pii: E538. doi: 10.3390/cancers11040538.
4. Migden MR, Guminski A, Gutzmer R, et al. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16: 716-728.
5. Dummer R, Guminski A, Gutzmer R, et al. The 12-month analysis from basal cell carcinoma outcomes with LDE225 treatment (BOLT): a phase II, randomized, double-blind study of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 75(1): 113-125.
6. Lear JT, Migden MR, Lewis KD, et al. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: 30-month analysis of the randomized phase 2 BOLT study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 32(3): 372-381.
7. Lear JT, Migden MR, Lewis KD, et al. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: 30-month analysis of the randomized phase 2 BOLT study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 32(3): 372-381.
8. Dummer R, et al. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma: 42-month analysis of the phase 2 randomised, double-blind BOLT study *Br J Dermatol*. 2019; Sep 23.

# Agentes biológicos aprobados y en desarrollo clínico para el tratamiento de la dermatitis atópica

S. Otero Torres<sup>1</sup>, E. Serra Baldrich<sup>2</sup>, N. Padullés Zamora<sup>1,3</sup>, A. Suárez-Lledó Grande<sup>1,3</sup>, E. Santacana Juncosa<sup>1,3</sup>, D. Comas Sagrañes<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). <sup>2</sup>Servicio de Dermatología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. <sup>3</sup>Programa de Farmacoterapia, Farmacogenética y Tecnología Farmacéutica. Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge-IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

## RESUMEN

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad multifactorial, crónica, pruriginosa e inflamatoria de la piel. El estudio de su fisiopatología ha permitido el desarrollo de fármacos biológicos que actúan sobre las citocinas o mediadores implicados en la patogénesis de la DA. Actualmente está aprobado en Europa y EE.UU. el uso de dupilumab en DA moderada-grave en adultos candidatos a tratamiento sistémico. Existen agentes biológicos en desarrollo clínico con dianas terapéuticas implicadas en la patogénesis de la DA, algunos de ellos con resultados prometedores.

**Palabras clave:** Dermatitis atópica, terapia dirigida, agentes biológicos.

## ABSTRACT

Atopic dermatitis (AD) is a chronic, multifactorial, pruritic, inflammatory disease affecting the skin. Studies relating to its pathophysiology have made it possible to develop biopharmaceuticals that act on cytokines and other mediators involved in the pathogenesis of AD. At present, dupilumab has been approved for use in Europe and the USA in cases of moderate-to-severe AD in adults that are candidates for systemic treatment. There are biological agents in clinical development which have therapeutic objectives based on the pathogenesis of AD, with some of these agents showing promising results.

**Key words:** atopic dermatitis, targeted therapy, biological agents.

## Introducción

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad multifactorial, crónica, pruriginosa e inflamatoria de la piel<sup>1,2</sup>, con un impacto significativo sobre la calidad de vida de los pacientes y cuidadores. Su incidencia es mayor durante la infancia, aunque también puede presentarse en la edad adulta, y actualmente su prevalencia está en aumento. Afecta al 15-30% de la población pediátrica y al 2-10% de la población adulta

en todo el mundo<sup>3</sup>. La prevalencia de la DA grave en adultos en España es del 0,08%<sup>4</sup>. Sus signos y síntomas habituales son el prurito, las lesiones eccematosas, la xerosis y la liquenificación de la piel.

La etiología de esta patología es incierta y continúa siendo objeto de estudio, aunque se han identificado determinados factores implicados: genéticos, ambientales, inmunológicos y constitucionales<sup>5,6</sup>. La patogenia de la DA se caracteriza por una alteración de la ba-

### Conflictos de interés

El autor primer firmante del manuscrito de referencia, en su nombre y en el de todos los autores firmantes, declara que no existe ningún potencial conflicto de interés relacionado con el artículo.

### Correspondencia:

S. Otero Torres. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

**Correo electrónico:** [sotero@bellvitgehospital.cat](mailto:sotero@bellvitgehospital.cat)

rrera epidérmica y de las vías inmunológicas. Se produce un desequilibrio en el proceso de diferenciación de los linfocitos T, que da lugar a un predominio de linfocitos Th2. Éstos son productores de distintas interleucinas (IL), entre las que se incluyen IL-4 e IL-13, ambas con un papel clave en la respuesta inflamatoria de la DA. Además, se produce un aumento de la producción de inmunoglobulina (Ig) E, por activación de linfocitos B, que constituye un elemento fundamental en las reacciones alérgicas. Este aumento en la secreción de IL provoca finalmente una mayor captación de células inflamatorias en la dermis/epidermis, y todo ello desencadena la aparición de los signos y síntomas típicos de la DA. Para evaluar la DA se utilizan diferentes escalas de medida de la actividad de la enfermedad que son de utilidad para evaluar la eficacia de los tratamientos en fase de desarrollo clínico, entre las que destacan las siguientes: Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), Eccema Area and Severity Index (EASI), Investigator's Global Assessment (IGA) Scale y Escala Numérica para la Evaluación del Prurito (NRS)<sup>2</sup>.

Las opciones terapéuticas para el tratamiento de la DA incluyen la aplicación de medidas de carácter no farmacológico (evitar los desencadenantes, modificaciones del estilo de vida) y el tratamiento tópico antiinflamatorio; en algunos casos, puede ser necesaria la aplicación de fototerapia<sup>2,7</sup>. La mayoría de los pacientes con DA responden adecuadamente a estos tratamientos. En los pacientes no respondedores, las opciones terapéuticas se limitan al tratamiento con inmunosupresores (azatioprina, ciclosporina, metotrexato, micofenolato de mofetilo, corticoterapia), asociados a importantes efectos adversos.

Para evaluar la necesidad de tratamiento inmunosupresor sistémico se debe tener en cuenta no solo la gravedad de afectación por la DA, sino también otros aspectos, como la calidad de vida del paciente y el estado general de salud de forma individualizada<sup>2,7,8</sup>. Entre ellos destacan los siguientes: a) considerar diagnósticos alternativos o concomitantes; b) optimizar el tratamiento tópico y/o fototerapia; c) realizar el diagnóstico y tratar cualquier infección; d) asegurar una educación sanitaria adecuada para evitar los agentes desencadenantes y el manejo de la enfermedad, y e) calcular el impacto de la DA en la calidad de vida<sup>7</sup>. Los

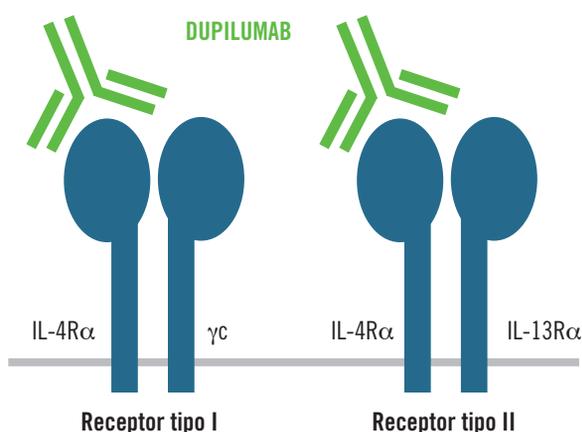
pacientes candidatos a tratamiento sistémico son los que presentan una DA moderada-grave (moderada: SCORAD >14 o EASI 7,1-21; grave: SCORAD >40 o EASI 21,1-50)<sup>1,5-8</sup>.

El mayor conocimiento de la fisiopatología de la DA ha permitido el desarrollo de fármacos biológicos que actúan directamente sobre las citocinas o mediadores implicados en la patogenia de esta enfermedad, modulando su número, actividad o función, y/o reduciendo la inflamación asociada a ella<sup>5</sup>.

### Agentes biológicos aprobados

Actualmente, sólo está aprobado en Europa y Estados Unidos el uso de dupilumab para la DA moderada-grave en adultos candidatos a tratamiento sistémico<sup>6</sup>.

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG4, que inhibe la señalización de IL-4 a través del receptor de tipo I (IL-4R $\alpha$ / $\gamma$ c), así como la señalización de IL-4 e IL-13 a través del receptor de tipo II (IL-4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ )<sup>9</sup> (figura 1). En la DA, las IL-4 y IL-13 modulan la barrera epidérmica e inhiben la producción de péptidos antimicrobianos. La IL-4 estimula la producción de IgE por parte de las células B, y la expresión de IL-13 (citoquina potente estimuladora de la inflamación dérmica y la remodelación) se correlaciona con la severidad y los brotes de DA<sup>10,11</sup>.



**Figura 1.** Mecanismo de acción de dupilumab. Inhibe la señalización de IL-4 a través del receptor de tipo I (IL-4R $\alpha$ / $\gamma$ c), y la señalización de IL-4 e IL-13 a través del receptor de tipo II (IL-4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ )

El régimen posológico consta de una dosis inicial de 600 mg seguida de una dosis de mantenimiento de 300 mg cada 14 días por vía subcutánea, con o sin tratamiento coadyuvante con corticoides tópicos o con inhibidores tópicos de la calcineurina, aunque estos últimos se deben reservar solo para áreas problemáticas. Se debe considerar la suspensión del tratamiento si no hay respuesta una vez transcurridas 16 semanas desde el inicio<sup>12</sup>. Cabe destacar que algunos pacientes con una respuesta parcial inicial pueden mejorar después de 16 semanas.

Se ha evaluado la eficacia y la seguridad de dupilumab en monoterapia o en combinación con tratamiento corticoideo tópico de potencia moderada en 4 ensayos clínicos: SOLO-1<sup>13</sup>, SOLO-2<sup>13</sup>, LIBERTY AD CHRONOS<sup>14</sup> y LIBERTY AD CAFE<sup>15</sup>.

SOLO-1 y SOLO-2<sup>13</sup> son ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, que incluyeron a 671 y 708 pacientes, respectivamente. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 en 3 grupos: placebo, dupilumab 300 mg cada 14 días y 300 mg cada 7 días durante 16 semanas. La variable principal fue la proporción de pacientes que alcanzaron una puntuación IGA de 0 o 1, con una reducción de  $\geq 2$  puntos frente a la puntuación basal y la proporción de pacientes, con una mejoría de un 75% en EASI (EASI-75) en la semana 16.

Los resultados obtenidos demostraron que los grupos en tratamiento con dupilumab presentaron una proporción significativamente mayor de pacientes con respuesta IGA 0 o 1, EASI-50, EASI-75, EASI-90 y/o mejoría de más de 4 puntos en la NRS comparado con placebo. Entre las variables secundarias evaluadas, también se observó en todos los grupos con dupilumab una mejoría significativa de la calidad de vida, calidad de sueño, ansiedad y depresión. En cuanto a la necesidad de medicación de rescate, únicamente el 13,1 y el 8,5% de los pacientes en el grupo de tratamiento con dupilumab recibieron tratamiento de rescate con corticoides del grupo III (potencia elevada), en comparación con el 34,2 y el 29,1% en el grupo placebo, respectivamente.

LIBERTY AD CHRONOS<sup>14</sup> es un ensayo clínico en fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó a 740 pacientes. Los pacientes fueron aleatorizados 3:1:3 en 3 grupos: dupilumab 300 mg a la semana, dupilumab 300 mg cada 14 días o place-

bo durante 52 semanas. El objetivo principal fue determinar el porcentaje de pacientes que alcanzaron un IGA de 0 o 1 y  $\geq 2$  puntos de mejora en la semana 16 respecto al momento basal, además del EASI-75 en la semana 16 y la mejora de la puntuación máxima del prurito en la NRS.

Los resultados obtenidos en la semana 16 se mantuvieron hasta la semana 52. El 39% de los pacientes en tratamiento con dupilumab alcanzaron un IGA 0 o 1, en comparación con el 12% en el grupo placebo. El 64-69% de los pacientes en tratamiento con dupilumab obtuvieron un EASI-75, frente al 23% en el grupo placebo. Respecto a la NRS, el 51-59% de los pacientes en tratamiento con dupilumab alcanzaron una puntuación  $\geq 4$ , frente al 20% en el grupo placebo. El 52% de los pacientes del grupo placebo requirió tratamiento de rescate, en comparación con el 16-17% de los grupos dupilumab quincenal-semanal. En cuanto a la necesidad de medicación de rescate, sólo el 8,2% de los pacientes en el grupo de dupilumab recibieron tratamiento de rescate con corticoides del grupo III, en comparación con el 28,3% en el grupo placebo.

El estudio LIBERTY AD CAFE<sup>15</sup> es un ensayo clínico en fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que incluyó a 325 pacientes durante 32 semanas, en el que se evalúa la eficacia de dupilumab con corticoterapia coadyuvante. Se aleatorizaron los pacientes 1:1:1 en 3 grupos: dupilumab 300 mg cada 2 semanas, dupilumab 300 mg semanal y placebo combinado con corticoterapia tópica. En la semana 16, el porcentaje de pacientes que alcanzaron EASI-75 fue significativamente superior en los grupos de tratamiento (62,6 y 59,1%, respectivamente, frente al 29,6% obtenido en el grupo control); asimismo, se observaron diferencias significativas en los objetivos secundarios (EASI-50, EASI-90, SCORAD). El promedio del prurito según la NRS y distintos aspectos relacionados con la calidad de vida también mejoraron respecto a placebo. El 2,8% de los pacientes en el grupo de dupilumab recibieron tratamiento de rescate con corticoides del grupo III, en comparación con el 10,2% en el grupo placebo.

Cabe destacar que en 2019 se han publicado los resultados de un estudio retrospectivo y multicéntrico en una cohorte francesa para evaluar la eficacia y la se-



# III CONVOCATORIA DE PREMIOS SEFH/ROVI

al Desarrollo en  
Farmacia Hospitalaria

# ¡Enhorabuena a los premiados!

La **SEFH** junto con **Laboratorios Farmacéuticos ROVI**, con el objetivo de contribuir al desarrollo de la Farmacia Hospitalaria en España, ha llevado a cabo la **III Convocatoria de los Premios SEFH/ROVI al desarrollo en Farmacia Hospitalaria**, donde el Comité Evaluador hace públicos los 3 proyectos ganadores:



## Premio. Dotación Económica 5.000€

**Título del proyecto:** "TTPHARMACY"

**Centro:** Hospital Reina Sofía de Córdoba

**Autora principal:** Beatriz Isla Tejera



## Premio. Dotación Económica 5.000€

**Título del proyecto:** "ESTUDIO DE LA ESTABILIDAD DE CUATRO FORMULACIONES LÍQUIDAS ORALES PEDIÁTRICAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RARAS"

**Centro:** Hospital Universitario Virgen de Macarena, Sevilla

**Autor principal:** Vicente Merino Bohórquez



## Premio. Dotación Económica 5.000€

**Título del proyecto:** "REPERCUSIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL EN LA CALIDAD DE VIDA DE PACIENTES ONCOLÓGICOS EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO"

**Centro:** Hospital Costa del Sol, Málaga

**Autora principal:** Margarita Garrido Siles



Patrocinado por:



Investigamos  
para crecer en salud

La entrega oficial del premio tuvo lugar el 19 de octubre de 2019, durante la Clausura del 64 Congreso SEFH

guridad de dupilumab en la DA moderada-grave en la práctica clínica real. Se incluyeron 241 pacientes con un periodo de seguimiento de 3 meses. La variable principal fue el SCORAD al tercer mes comparado con el basal, y como variable secundaria se evaluó de la misma forma la diferencia de EASI, así como los efectos adversos observados. Las medianas (IQR) de SCORAD y EASI al tercer mes fueron significativamente inferiores en comparación con las basales: 25 (21) frente a 56 (27,4) ( $p < 10^{-9}$ ), y 4,1 (6,8) frente a 17,9 (15,4) ( $p < 10^{-9}$ ), respectivamente. En cuanto a los efectos adversos, el 38,2% de los pacientes desarrollaron conjuntivitis y la proporción de eosinofilia durante el seguimiento (57%) fue superior a la basal (33,7%). Veintisiete pacientes tuvieron que interrumpir el tratamiento con dupilumab por presentar efectos adversos asociados<sup>16</sup> (tabla 1).

Los resultados en el perfil de seguridad de dupilumab son favorables tanto a corto como a medio plazo. Los efectos adversos más frecuentes son: reacción en el lugar de la inyección, cefalea, infecciones respiratorias del tracto superior, sinusitis, nasofaringitis, herpes oral, conjuntivitis y blefaritis<sup>6</sup>. En los estudios SOLO-1 y SOLO-2<sup>13</sup>, la incidencia de efectos adversos fue simi-

lar en todos los grupos, aunque los más descritos fueron las exacerbaciones de la DA y la nasofaringitis. En el estudio LIBERTY AD CHRONOS<sup>14</sup>, la tasa de efectos adversos y la discontinuación del tratamiento fueron mayores en el grupo placebo con corticoides tópicos. En el estudio LIBERTY AD CAFE<sup>15</sup>, el grupo placebo presentó un mayor número de infecciones de la piel y exacerbaciones de la DA, mientras que los grupos de dupilumab presentaron mayor incidencia de conjuntivitis.

La incidencia de conjuntivitis asociada a dupilumab fue objeto de estudio por Akinlade et al., mediante una revisión de los resultados de 11 ensayos clínicos publicados. En el análisis se confirmó que la incidencia de conjuntivitis en los pacientes con DA tratados con dupilumab fue mayor (8,6-22,1%) que en los pacientes tratados con placebo (2,1-11,1%) en todos los estudios, excepto en el SOLO-CONTINUE. Las diferencias no fueron significativas entre los pacientes tratados con dupilumab semanal frente a los tratados con dupilumab quincenal<sup>17</sup>. En el estudio de una cohorte francesa en la práctica real se pone de manifiesto una mayor frecuencia de conjuntivitis (38,2%) en comparación con los resultados de los ensayos clínicos<sup>16</sup>.

### Tabla 1

#### Variables principales de los estudios SOLO-1, SOLO-2, LIBERTY AD CHRONOS y LIBERTY AD CAFE

Estudio	SOLO-1		SOLO-2		LIBERTY AD CHRONOS (semana 16)		LIBERTY AD CAFE	
	Dupilumab 300 mg/ 2 semanas	Placebo	Dupilumab 300 mg/ 2 semanas	Placebo	Dupilumab 300 mg/ 2 semanas	Placebo	Dupilumab 300 mg/ 2 semanas	Placebo
N.º de pacientes	224	224	236	233	106	315	107	108
IGA 0/1 disminución de $\geq 2$ puntos respecto al valor basal, n (%)	85 (37,9)	23 (10,3)	84 (36,1)	20 (8,5)	41 (38,7)	39 (12,4)	43 (40,2)	15 (13,9)
EASI-75, n (%)	115 (51,3)	33 (14,7)	103 (44,2)	28 (11,9)	73 (68,9)	73 (23,3)	67 (62,6)	32 (29,6)
Disminución en la NRS $\geq 4$ puntos respecto al valor basal, n (%)	87 (40,8)	26 (12,3)	81 (36)	21 (9,5)	60 (58,8)	59 (19,7)	43 (45,7)	13 (14,3)

EASI: Eczema Area and Severity Index; IGA: Investigator's Global Assessment Scale; NRS: Escala Numérica para la Evaluación del Prurito.

Los factores de riesgo asociados a una mayor incidencia de conjuntivitis son la DA más grave, la historia previa de conjuntivitis y las concentraciones elevadas de determinados biomarcadores. Se desconoce el mecanismo por el cual se produce la conjuntivitis, aunque pueden estar asociadas las comorbilidades oculares, muy prevalentes en los pacientes con DA. Se recomiendan la realización del diagnóstico definitivo y el seguimiento por parte de un oftalmólogo<sup>18</sup>.

### Agentes biológicos en desarrollo clínico

Tal como se ha comentado con anterioridad, gracias al estudio sobre la patogenia de la DA se han obtenido nuevas dianas terapéuticas prometedoras que interfieren en determinadas vías inflamatorias involucradas en la sintomatología de esta patología, que actualmente se encuentran en fase de investigación. Entre ellas se encuentran los agentes anti-IL-12/IL-23p40 (ustekinumab), anti-IL-17A (secukinumab), anti-IL-31RA (nemolizumab), *anti-thymus stromal lymphopoietin* (TSLP) (tezepelumab), anti-IL-33 (etokimab), anti-IL-22 (fezakinumab), anti-IgE (omalizumab), anti-IL-13 (lebrikizumab y tralokinumab), anti-IL-5 (mepolizumab) y anti-IL-19<sup>6</sup>.

### Ustekinumab

Es un anticuerpo monoclonal humano IgG1k, que se une a la subunidad p40 de IL-12 e IL-23<sup>19</sup>. La eficacia de ustekinumab en pacientes con DA moderada-grave resistente al tratamiento convencional se ha evaluado en 2 ensayos clínicos en fase II, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo<sup>19,20</sup>.

En uno de los estudios se reclutaron 33 pacientes y se aleatorizaron 1:1 en 2 grupos: placebo-ustekinumab o ustekinumab-placebo, administrados en las semanas 0, 4, 16, 20 y 32; en la semana 16, ambos grupos recibieron ustekinumab, y en las administraciones posteriores se cambió el agente (ustekinumab/placebo) en cada grupo. Los resultados no mostraron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con SCORAD-50, aunque sí se observó una mayor tasa de respuesta en los grupos de ustekinumab en las semanas 12, 16 y 20. En cuanto a la respuesta epidérmica, se observó una regulación rápida y a largo plazo en los grupos que iniciaron uste-

kinumab, y el perfil molecular/transcriptoma mostró una modulación genética temprana con mejorías progresivas y sostenidas<sup>13</sup>. En el otro estudio se reclutaron 79 pacientes japoneses con DA grave/muy grave, en los que no se observaron diferencias significativas en el porcentaje de cambio en EASI en la semana 12 ni en las variables secundarias. En este estudio se describe un fenotipo mixto de pacientes, en el que se produce un aumento de la activación Th17, hiperplasia y paraqueratosis (frecuentes en la psoriasis), manteniendo el desequilibrio Th2 característico de la DA. Si este fenotipo mixto se reproduce en otras poblaciones, los pacientes podrían ser candidatos a recibir ustekinumab<sup>20</sup>.

Estos resultados clínicos no estadísticamente significativos se podrían deber al uso de corticoides tópicos en todos los grupos (incluido el de placebo) y a la administración de dosis insuficientes de ustekinumab para esta indicación.

### Secukinumab

Es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 con actividad anti-IL17A. La eficacia de secukinumab en la DA está actualmente en fase de investigación<sup>21-23</sup>.

Un estudio piloto en fase II<sup>21</sup>, aleatorizado y doble ciego, realizado en 41 pacientes, evaluó la eficacia de secukinumab 300 mg comparado con placebo, cuyos resultados están pendientes de publicación. En otro estudio en fase II se evalúan la eficacia y la seguridad de secukinumab 300 mg comparado con placebo durante 16 semanas, aunque aún se encuentra en proceso de reclutamiento<sup>22</sup>.

Se ha publicado un caso clínico<sup>23</sup> en el que se ha observado un beneficio clínico con secukinumab 300 mg en un paciente adulto con DA no respondedor a diversos tratamientos tópicos y sistémicos, incluida ciclosporina. Los resultados en la semana 16 mostraron una mejora en la puntuación del SCORAD (disminución de 84,5 a 28,2), así como una mejoría del eritema y del prurito.

### MOR106-p

Se trata de un anticuerpo monoclonal humano anti-IL17C. Su eficacia en la DA se evaluó en un ensayo en fase I, aleatorizado, doble ciego y controlado con

placebo: los pacientes (n= 25) fueron aleatorizados a 3 cohortes de tratamiento (1, 4 y 10 mg/kg) frente a placebo, con una administración semanal durante 4 semanas. En la semana 4, el 83% de los pacientes incluidos en las cohortes de tratamiento alcanzaron una respuesta EASI-50 que se mantuvo durante más de 2 meses<sup>24</sup>.

### Nemolizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado con actividad contra el receptor A de la IL-31 (IL-31RA).

Su eficacia se ha evaluado en 2 ensayos clínicos. En un ensayo en fase I/Ib aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, con una dosis única s.c. de fármaco o placebo, en la semana 4 se observó en el 50% de los pacientes tratados con nemolizumab una reducción significativa del prurito medido mediante la Pruritus Visual Analog Scale (VAS) frente al 20% de los pacientes en el grupo placebo; asimismo, se redujeron la alteración del sueño y el uso de corticoterapia tópica (hidrocortisona)<sup>25</sup>. En otro estudio en fase II, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se reclutaron 216 pacientes con DA moderada-grave no controlada con tratamiento tópico. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1:1 en 4 grupos para recibir nemolizumab en diferentes regímenes posológicos (0,1, 0,5 y 2 mg/kg cada 4 semanas) o placebo. En la semana 12 los resultados mostraron una mejoría significativa del prurito, medido con la escala VAS, dosis-dependiente: el 43,7% de los pacientes en el grupo de 0,1 mg/kg, el 59,8% en el de 0,5 mg/kg y el 63,1% en el de 2 mg/kg, frente al 20,9% en el grupo placebo. La reducción en EASI fue de -23, -42,3 y -40,9% en los pacientes tratados con 0,1, 0,5 y 2 mg/kg de nemolizumab, respectivamente, frente a -26,6% en el grupo placebo. La superficie corporal afectada fue de -7,5, -20 y -19,4% en los grupos con nemolizumab (0,1, 0,5 y 2 mg/kg, respectivamente) frente a -15,7% en el grupo placebo. La tasa de interrupción del tratamiento fue equivalente en todos los grupos, y la dosis acumulada de glucocorticoides fue menor en los grupos con nemolizumab. En el estudio de extensión de 52 semanas, los resultados se mantuvieron o mejoraron en todos los grupos de tratamiento con respecto a los obtenidos en la semana 12<sup>26</sup>.

### Tezepelumab

Se trata de un anticuerpo monoclonal humano con actividad contra el receptor TSLP.

Su eficacia en la DA se ha evaluado en un estudio en fase IIa<sup>27</sup>, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en el que se incluyeron 113 pacientes. Los pacientes se aleatorizaron en 2 grupos 1:1 a recibir tezepelumab 280 mg y placebo cada 2 semanas con un corticoide tópico. Los resultados en las semanas 12 y 16 muestran una superioridad en la respuesta EASI-50/75/90 y SCORAD-50/75 en el grupo tratado con tezepelumab, aunque no fue estadísticamente significativa. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la respuesta IGA en la semana 16 (el 20 frente al 12%) entre ambos grupos.

### Etokimab

Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IL33. La eficacia de etokimab en la DA se ha evaluado en 2 ensayos en fase II. En uno de ellos<sup>28</sup> se reclutaron 12 pacientes con DA moderada-grave no controlada con corticoides tópicos, a los que se administró una dosis única de placebo (día -7) seguida de una dosis única de etokimab 300 mg (día 1). Todos los pacientes alcanzaron una respuesta EASI-50 el día 57 o antes. Otro estudio en fase IIb<sup>29</sup>, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, está en fase de reclutamiento. En él se pretende evaluar el porcentaje de variación de EASI en pacientes con DA moderada-grave en tratamiento con etokimab frente a placebo.

### Fezakinumab

Se trata de un anticuerpo monoclonal humano anti-IL-22. Su eficacia en la DA moderada-grave fue evaluada en un estudio en fase IIa aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en el que se reclutaron 60 pacientes<sup>30</sup>. El grupo de tratamiento recibió 600 mg de fezakinumab (día 0) seguido de 300 mg (semanas 2, 4, 6, 8 y 10). En las semanas 12 y 20 se registró una disminución en el SCORAD estadísticamente significativa en el grupo de tratamiento, en comparación con el grupo placebo (18,8 ± 2,9 frente a 11,7 ± 3,9; p= 0,049). La diferencia en el porcentaje de pacientes que alcanzaron SCORAD-50/-30 no fue estadísticamente significativa entre ambos grupos. La mejoría en

la puntuación IGA fue significativamente superior en el grupo de tratamiento respecto a placebo en la semana 16. En el subgrupo de DA grave, la disminución del SCORAD ( $27,4 \pm 3,9$  frente a  $11,5 \pm 5,1$ ;  $p= 0,010$ ), el porcentaje de respuesta SCORAD-50 (el 45 frente al 16,7%;  $p= 0,139$ ) y SCORAD-30 (el 65 frente al 16,7%;  $p= 0,012$ ) fueron mayores.

Recientemente, se ha demostrado que existe una expresión selectiva del receptor de IL-22 en las células epiteliales, por lo que los autores proponen una estratificación de pacientes por expresión basal de citocinas para seleccionar a aquellos que se podrían beneficiar de un agente anti-IL-22<sup>31</sup>.

### Omalizumab

Se trata de un anticuerpo monoclonal recombinante IgG1 humanizado que evita la interacción de la IgE con sus receptores mediante su unión a la región constante de la IgE soluble o unida a la membrana de células B.

Los resultados obtenidos en los estudios de eficacia de omalizumab en la DA son contradictorios y difíciles de comparar. Aunque en la mayoría de ellos se observa un cierto beneficio clínico, en otros estudios no se observa ninguna mejoría. Hasta ahora se han publicado los resultados de 2 ensayos clínicos aleatorizados<sup>32</sup> que incluyeron a 17 pacientes y 8 estudios observacionales<sup>33</sup> sobre la eficacia de omalizumab 150 mg cada 4 semanas y 375 mg cada 14 días durante 16-51 semanas, con un total de 125 pacientes. En los 2 ensayos clínicos<sup>32</sup> que evaluaron la respuesta SCORAD-75 e IGA 0 o 1, los resultados no demostraron superioridad de omalizumab frente a placebo. En 6 estudios observacionales se vio una reducción media en el SCORAD del 31% en 69 pacientes tratados con omalizumab; en los otros 2 estudios, el 57% de 7 pacientes alcanzaron IGA 0 o 1, y el 95% de 21 pacientes alcanzaron una respuesta IGA moderada. Una revisión sistemática reciente de omalizumab en la DA refiere que menos del 50% de los pacientes tratados presentó una mejoría clínica significativa<sup>33</sup>.

La gran variabilidad en la respuesta a omalizumab da lugar a que algunos autores sugieran la existencia de subgrupos de pacientes, y que probablemente se podrían beneficiar del tratamiento los que presenten

un componente de urticaria<sup>33</sup>. Otros factores que favorecen una buena respuesta son la ausencia de mutaciones en el gen de la filagrina (proteína intracelular) y las bajas elevaciones de la IgE total en suero<sup>34</sup>.

Actualmente se encuentra en fase de investigación el anticuerpo monoclonal humanizado ligelizumab, que presenta un mecanismo de acción similar a omalizumab pero con una unión al dominio C3 de IgE de mayor afinidad.

### Lebrikizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IL-13, que bloquea su unión a un receptor heterodimérico IL-13R $\alpha$ 1 e IL4R $\alpha$ 2.

Se ha evaluado su eficacia en un estudio en fase II, aleatorizado y comparado con placebo, en 209 pacientes con DA moderada-grave<sup>35</sup>. Tras 2 semanas de tratamiento con corticoterapia tópica (hidrocortisona), los pacientes fueron aleatorizados en 4 grupos: lebrikizumab 125 mg/4 semanas, dosis única de 125 mg, dosis única de 250 mg o placebo durante 12 semanas. Los resultados del porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta EASI-50 en la semana 12 demuestran una superioridad significativa en el grupo de lebrikizumab 125 mg/4 semanas frente a placebo (el 82,4 frente al 62%). También fue superior el tratamiento con lebrikizumab en la respuesta SCORAD-50 y el área de superficie corporal; sin embargo, son necesarios más estudios con dosis superiores de fármaco y dosis de choque para establecer conclusiones al respecto<sup>35</sup>.

### Tralokinumab

Se trata de un anticuerpo monoclonal humano IgG4 anti-IL-13, que bloquea su unión a las subunidades IL-13R $\alpha$ 1 e IL-13R $\alpha$ 2.

Se han publicado los datos de eficacia de un estudio en fase II aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, realizado en 204 pacientes con DA moderada-grave. Los resultados de tralokinumab 300 mg cada 2 semanas frente a placebo muestran una mejora significativa en el EASI-50 y EASI-75 en el grupo de tralokinumab (el 73,4 y el 42,5%, respectivamente) frente a placebo (el 51,9 y el 15,5%, respectivamente). El uso concomitante de glucocorticoides tópicos en ambos grupos podría ser un factor de confusión

que justificaría el porcentaje elevado de respuesta en el grupo placebo<sup>36</sup>.

Se está evaluando la eficacia de tralokinumab en distintos regímenes posológicos en monoterapia en la DA moderada-severa comparado con placebo en 3 estudios en fase III (ECZTRA 1, 2 y 3) durante 52 semanas de tratamiento<sup>37-39</sup>.

### Mepolizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1, kappa) que actúa sobre la IL-5 humana inhibiendo su bioactividad mediante el bloqueo de la unión de la IL-5 a la cadena alfa del complejo receptor de IL-5, expresado en la superficie celular del eosinófilo. La IL-5 es la citoquina principalmente responsable del crecimiento, la diferenciación, el reclutamiento, la activación y la supervivencia de los eosinófilos. En la DA es frecuente que los eosinófilos circulantes estén elevados, por lo que un fármaco anti-IL-5 podría ser una opción terapéutica<sup>40</sup>.

Su eficacia se evaluó en un estudio aleatorizado, controlado con placebo en 40 pacientes con DA moderada-severa. Los pacientes fueron aleatorizados en 2 grupos a recibir mepolizumab en 2 únicas dosis de 750 mg semanales y placebo. La diferencia en la puntuación de la escala IGA no fue estadísticamente significativa entre ambos grupos, lo que podría deberse a que la evaluación de la eficacia tras 2 únicas dosis de mepolizumab no proporciona el tiempo suficiente para la disminución de los eosinófilos en la piel. Existe otro estudio en fase de reclutamiento, fase 2, multicéntrico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en grupos paralelos, en el que los pacientes recibirán 4 dosis totales de mepolizumab s.c. (100 mg cada 4 semanas durante 12 semanas, con seguimiento a las 16 semanas)<sup>41</sup>.

### Evaluación de la seguridad

En cuanto al perfil de seguridad de estos agentes biológicos en fase de desarrollo clínico, los datos publicados son similares en todos ellos. Entre los efectos adversos más frecuentes destacan los siguientes: nasofaringitis, exacerbación de la DA, diarrea, infección del tracto respiratorio superior y reacción en el lugar de inyección.

### Conclusiones

La terapia con agentes biológicos en la DA moderada-grave es una opción terapéutica prometedora, ya que proporciona al paciente un tratamiento dirigido e individualizado con un mejor perfil de efectos adversos.

Actualmente está aprobado en Europa y Estados Unidos el uso de dupilumab para la DA moderada-grave en adultos candidatos a tratamiento sistémico. Es un antagonista del receptor IL-4 que inhibe la señalización de IL-4 e IL-13. Además, existen diversos agentes biológicos en fase de desarrollo clínico con distintas dianas terapéuticas implicadas en la patogenia de la DA, algunos de ellos, como tralokinumab, lebrikizumab, nemolizumab o fezakinumab, con resultados de eficacia positivos en ensayos clínicos. ■

### Bibliografía

1. Serra-Baldrich E, De Frutos JO, Jáuregui I, Armario-Hita JC, Silvestre JF, Herraez L, et al. Changing perspectives in atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol*. 2018; 46: 397-412.
2. Snast I, Reiter O, Hodak E, Friedland R, Mimouni D, Leshem YA. Are biologics efficacious in atopic dermatitis? A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Dermatol*. 2018; 19(2): 145-165 [consultado el 27 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29098604>
3. Klonowska J, Gleń J, Nowicki RJ, Trzeciak M. New cytokines in the pathogenesis of atopic dermatitis. New therapeutic targets. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10) [consultado el 27 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30304837>
4. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Sánchez L, Sastre J. Prevalence of severe atopic dermatitis in adults in 3 areas of Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018; 28: 195-197.
5. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children (II). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32(6): 850-878.
6. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Ortega-Martell JA, Zubeldia IA. New and potential treatments for atopic dermatitis: biologicals and small molecules. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019; 19(3): 18
7. Eichenfield LF, Stein Gold LF. Systemic therapy of atopic dermatitis: welcome to the revolution. *Semin Cutan Med Surg*. 2017; 36 Supl 4: 103-105 [consultado el 27 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29659645>
8. Czarnowicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143(1): 1-11 [consultado el 27 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30612663>
9. Thibodeaux Q, Smith MP, Ly K, Beck K, Liao W, Bhutani T. A review of dupilumab in the treatment of atopic diseases. *Hum Vaccines Immunother*. 2019; 15(9): 2.129-2.139.

10. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, De Benedetto A, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124(3) Supl 2.
11. May RD, Fung M. Strategies targeting the IL-4/IL-13 axes in disease. *Cytokine*. 2015; 75(1): 89-116 [consultado el 27 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26255210>
12. Dupilumab, a monoclonal antibody for atopic dermatitis: a review of current literature (PubMed, NCBI) [consultado el 27 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27223113>
13. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2016; 375(24): 2.335-2.348 [consultado el 27 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27690741>
14. Blauvelt A, De Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Supplementary appendix (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 389(10086): 2.287-2.303.
15. De Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE). *Br J Dermatol*. 2018; 178(5): 1.083-1.101.
16. Faiz S, Giovannelli J, Podevin C, Jachiet M, Bouaziz J-D, Reguiai Z, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 81(1): 143-151 [consultado el 27 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30825533>
17. Akinlade B, Guttman-Yassky E, De Bruin-Weller M, Simpson EL, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol*. 2019; 181(3): 459-473.
18. Aszodi N, Thurau S, Seegräber M, De Bruin-Weller M, Wollenberg A. Management of dupilumab-associated conjunctivitis in atopic dermatitis. *J German Soc Dermatol*. 2019; 17: 488-491.
19. Khattri S, Brunner PM, Garcet S, Finney R, Cohen SR, Oliva M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2017; 26(1): 28-35.
20. Saeki H, Kabashima K, Tokura Y, Murata Y, Shiraishi A, Tamamura R, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study. *Br J Dermatol*. 2017; 177(2): 419-427 [consultado el 27 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28338223>
21. Secukinumab for treatment of atopic dermatitis [full text view]. *ClinicalTrials.gov* [consultado el 27 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02594098>
22. Investigation of efficacy of secukinumab in patients with moderate to severe atopic dermatitis [full text view]. *ClinicalTrials.gov* [consultado el 27 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03568136>
23. Noda S, Hashim PW, Khattri S, Shroff A, Guttman-Yassky E. 224 successful use of secukinumab in an Asian patient with severe refractory atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2016; 136(5): 40S.
24. Thaçi D, Constantin MM, Rojkovich B, Timmis H, Klöpfer P, Härtle S, et al. MOR106, an anti-IL-17C mAb, a potential new approach for treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: phase 1 study disclosures. *Prof Thaci*. 2018.
25. Nemoto O, Furue M, Nakagawa H, Shiramoto M, Hanada R, Matsuki S, et al. The first trial of CIM331, a humanized antihuman interleukin-31 receptor A antibody, in healthy volunteers and patients with atopic dermatitis to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of a single dose in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol*. 2016; 174(2): 296-304 [consultado el 28 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26409172>
26. Kabashima K, Furue M, Hanifin JM, Pulka G, Wollenberg A, Galus R, et al. Nemolizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Randomized, phase II, long-term extension study. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 142(4): 1.121-1.130.e7 [consultado el 28 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29753033>
27. Simpson EL, Parnes JR, She D, Crouch S, Rees W, Mo M, et al. Tezepelumab, an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized phase 2a clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80(4): 1.013-1.021 [consultado el 28 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30550828>
28. Ogg G. Proof-of-concept phase-2a clinical trial of ANB020 (anti-IL-33 antibody) in the treatment of moderate-to-severe adult atopic dermatitis. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress*, 29 de mayo de 2018. 2019 [consultado en diciembre de 2019]. Disponible en: <https://www.anaptysbio.com/wp-content/uploads/ANB020-Graham-Ogg-EAACI-052918.pdf>
29. A study investigating the efficacy, safety, and PK profile of ANB020 administered to adult subjects with moderate-to-severe AD [full text view]. *ClinicalTrials.gov* [consultado el 28 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03533751?term=etokimab&age=12>
30. Guttman-Yassky E, Brunner PM, Neumann AU, Khattri S, Pavel AB, Malik K, et al. Efficacy and safety of fezakinumab (an IL-22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conventional treatments: a randomized, double-blind, phase 2a trial. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78(5): 872-881.e6.
31. Brunner PM, Pavel AB, Khattri S, Leonard A, Malik K, Rose S, et al. Baseline IL-22 expression in patients with atopic dermatitis stratifies tissue responses to fezakinumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143(1): 142-154 [consultado el 28 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30121291>
32. Hotze M, Baurecht H, Rodríguez E, Chapman-Rothe N, Ollert M, Fölster-Holst R, et al. Increased efficacy of omalizumab in atopic dermatitis patients with wild-type filaggrin status and higher serum levels of phosphatidylcholines. *Allergy*. 2014; 69(1): 132-135 [consultado el 28 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24111531>
33. Holm JG, Agner T, Sand C, Thomsen SF. Omalizumab for atopic dermatitis: case series and a systematic review of the literature.



# CURADONA 100 mg/ml

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO CURADONA 100 mg/ml solución cutánea Povidona iodada

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO** Curadona 100 mg/ml solución cutánea

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada mililitro de solución contiene: Povidona (DOE) iodada... 100 mg. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

**3. FORMA FARMACÉUTICA** Solución cutánea de color marrón.

**4. DATOS CLÍNICOS**

**4.1. Indicaciones terapéuticas** Antiséptico de la piel de uso general en: pequeñas heridas y cortes superficiales, quemaduras leves o rozaduras. En envases clínicos: Antiséptico y desinfectante de uso general. En el ámbito hospitalario, indicado como antiséptico del campo operatorio, zonas de punción, heridas, quemaduras y material quirúrgico. Dermatitis microbianas y micóticas. Desinfección por irrigación de zonas sépticas corporales: peritoneo, pleura, huesos.

**4.2. Posología y forma de administración.** Aplicar una pequeña cantidad directamente sobre la zona afectada, de 2 a 3 veces al día. Uso cutáneo Lavar y secar la zona afectada antes de aplicar el producto.

**4.3. Contraindicaciones** No administrar el producto en los siguientes casos: • Hipersensibilidad a productos o medicamentos iodados o a alguno de los excipientes de este medicamento. • Neonatos (0 a 1 mes).

**4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo** -Debe evitarse el uso regular o prolongado de este producto, especialmente en pacientes con: • quemaduras que afecten a más del 20% de la superficie corporal • heridas grandes o abiertas • insuficiencia hepática • fallo renal • trastornos tiroideos • tratamiento establecido con litio. En los casos en que resulte necesaria una utilización prolongada de povidona iodada o deba ser aplicada en quemaduras o en áreas extensas de la piel, deberán realizarse pruebas de la función tiroidea. -No calentar el producto antes de su utilización. -Evitar el contacto con los ojos, oídos y otras mucosas. -La utilización en niños menores de 30 meses, si fuese indispensable, se limitará a una aplicación breve y poco extensa, seguida de un enjuague con agua estéril.

**4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** No aplicar povidona iodada al mismo tiempo que otros productos que contengan: -derivados mercuriales, ya que éstos reaccionan con el yodo formando compuestos que son irritantes. -tiosulfato de sodio, ya que se inactivan ambos productos antes de ejercer su acción. Se debe evitar el uso prolongado de povidona iodada en pacientes que se encuentren en terapia simutánea con litio. Interferencias con pruebas de diagnóstico: La absorción, a través de la piel intacta o dañada, del iodo contenido en la povidona iodada puede interferir en los resultados de las pruebas de la función tiroidea. Pueden obtenerse falsos positivos en varios tipos de pruebas para la detección de sangre oculta en heces u orina.

**4.6. Embarazo y lactancia** Debe evitarse el uso continuado de povidona iodada en áreas extensas de la piel, en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, ya que el iodo absorbido puede atravesar la barrera placentaria así como excretarse por la leche materna, por lo que podría llegar a producir hipotiroidismo transitorio en el feto o en el lactante, especialmente si el uso tiene lugar durante el periodo perinatal de mujeres que residen en zonas con déficit nutricional de iodo.

**4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria** No se han descrito efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

**4.8. Reacciones adversas** Durante el periodo de utilización de la povidona iodada, se han notificado las siguientes reacciones adversas, cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud: raramente reacciones cutáneas locales, como irritación local, prurito o quemazón. La aplicación de povidona iodada sobre heridas extensas, quemaduras o durante tiempo prolongado, puede producir efectos sistémicos adversos, tales como acidosis metabólica, hipematremia y trastornos de la función renal, hepática y tiroidea (especialmente en niños). En caso de observarse la aparición de reacciones adversas, deben notificarse a los sistemas de Farmacovigilancia y, en caso necesario, suspender el tratamiento.

**4.9. Sobredosis** Con el uso excesivo de povidona iodada, raramente se puede producir irritación de la piel. Pero si esto ocurriera, se debe suspender el tratamiento, lavar la zona afectada con abundante agua y aplicar antiinflamatorios de uso tópico (incluidos los corticoides). Una exposición continua y prolongada al iodo puede producir bocio, hipotiroidismo o hipertiroidismo. En casos de ingestión accidental de grandes cantidades de povidona iodada, pueden producirse: dolor abdominal, diarrea, fiebre, náuseas, vómitos, acidosis metabólica e hipematremia, así como una alteración de las funciones renales, hepáticas y tiroideas. En estos casos, si el paciente está consciente, deberá ingerir leche cada 15 minutos para aliviar la irritación gástrica. Además, con el fin de absorber la povidona iodada remanente, habrá que administrarle una solución de almidón, preparada adicionando 15 mg de almidón de maíz o 15 mg de harina sobre 500 ml de agua. Si el paciente sufre daño esofágico no se podrá efectuar el lavado o la emesis. Se puede recurrir a la aplicación de otras medidas de apoyo para el mantenimiento de las funciones vitales, como la administración de oxígeno para mantener la respiración y la administración de antihistamínicos, epinefrina o corticosteroides para el tratamiento de la anafilaxia.

**5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**5.1. Propiedades farmacodinámicas** Grupo farmacoterapéutico: dermatológicos. Antisépticos y desinfectantes: productos de iodo. Povidona iodada Código ATC: D08AG02 La povidona iodada es un antiséptico de amplio espectro, con actividad antibacteriana (bactericida), antifúngica (fungicida), antiviral, antiprotzoaria y esporicida. Se trata de un complejo molecular de iodo con povidona. El complejo, como tal, carece de actividad hasta que se va liberando el iodo, verdadero responsable del efecto antiséptico. La dilución incrementa el proceso de liberación de iodo. El iodo actúa mediante reacciones de óxido-reducción, alterando muchas moléculas biológicamente importantes, como glucosa, almidón, glicoles, lípidos, aminoácidos, proteínas, etc. La acción bactericida se manifiesta rápidamente (en unos segundos o minutos). En este proceso, el iodo se transforma en yoduro, que es microbiológicamente inactivo. El iodo tiene el espectro antimicrobiano más amplio conocido. No se ha detectado la aparición de cepas microbianas resistentes. Su actividad microbicida se mantiene en presencia de sangre, pus, suero y en tejido necrótico por lo que mantiene su actividad en caso de infecciones en cavidades sépticas corporales, como en pleura, peritoneo, hueso y vejiga. La actividad antimicrobiana de la povidona iodada se ve afectada por el pH del medio, siendo óptima en condiciones ácidas.

**5.2. Propiedades farmacocinéticas** En el uso cutáneo, la absorción a través de la piel del iodo que contiene la povidona iodada resulta mínima, siendo eliminado de forma inalterada por la orina. La absorción del iodo es mayor en la aplicación vaginal y en piel lesionada.

**5.3. Datos preclínicos sobre seguridad** En diferentes estudios de toxicidad aguda se han determinado los valores de DL50 para la povidona iodada. Por vía oral, se han encontrado valores entre 210 mg de iodo/kg en ratón y 1300 mg de iodo/kg en rata. Por vía intraperitoneal, el valor umbral interespecie (ratón, rata, perro) se encuentra próximo a 25 mg de iodo/kg. La liberación gradual del iodo libre de la povidona iodada explica la menor toxicidad de ésta frente al iodo en el uso cutáneo.

**6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Relación de excipientes** • Glicerol • Alquiléter polioxietileno • Fosfato disódico • Ácido cítrico • Hidróxido sódico • Agua purificada

**6.2 Incompatibilidades** No aplicar povidona iodada conjuntamente con derivados mercuriales, por el riesgo de que se produzcan compuestos cáusticos. Al ser el iodo un oxidante, no se debe administrar conjuntamente con aquellas sustancias con las que presente incompatibilidad química como los compuestos orgánicos que en contacto con povidona iodada pueden sufrir oxidación y en consecuencia, transformarse en sustancias inactivas. El iodo es inactivado por el tiosulfato de sodio, y por la acción de la luz, el calor y el pH alcalino.

**6.3 Periodo de validez** El periodo de validez es de 3 años.

**6.4 Precauciones especiales de conservación** Normales. Almacenar en lugar fresco.

**6.5 Naturaleza y contenido del recipiente** Envases de polipropileno de 30 y 60 ml y de polietileno de alta densidad de 250 y 500 ml. Envases clínicos de 10 botellas de 250 y 500 ml.

**6.6 Precauciones especiales de eliminación** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con las normativas locales, o se procederá a su devolución a la farmacia.

**7 TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** LAINCO, S.A. Avda. Bizet, 8-12 08191 Rubí (Barcelona) ESPAÑA

**8 NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** 63.031

**9 FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 8.5.00

**10 FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** agosto 2009.

Int J Dermatol. 2017; 56(1): 18-26 [consultado el 28 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27337170>

34. Deleanu D, Nedelea I. Biological therapies for atopic dermatitis: an update (review). Exp Ther Med. 2019; 17(2): 1.061-1.067.
35. Simpson EL, Flohr C, Eichenfield LF, Bieber T, Sofen H, Taïeb A, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: a randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE). J Am Acad Dermatol. 2018; 78(5): 863-871.e11 [consultado el 28 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29353026>
36. Wollenberg A, Howell MD, Guttman-Yassky E, Silverberg JL, Kell C, Ranade K, et al. Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an anti-IL-13 mAb. J Allergy Clin Immunol. 2019; 143(1): 135-141.
37. Tralokinumab monotherapy for moderate to severe atopic dermatitis-ECZTRA 2 (ECZema TRAlokinumab Trial n.º. 2) [full text view]. ClinicalTrials.gov [consultado el 28 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03160885>
38. Tralokinumab monotherapy for moderate to severe atopic dermatitis-ECZTRA 1 (ECZema TRAlokinumab Trial n.º. 1) [full text view]. ClinicalTrials.gov [consultado el 28 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03131648>
39. Tralokinumab in combination with topical corticosteroids for moderate to severe atopic dermatitis-ECZTRA 3 (ECZema TRAlokinumab Trial no. 3) [full text view] ClinicalTrials.gov [consultado el 28 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03363854>
40. Lee DE, Clark AK, Tran KA, Shi YY. New and emerging targeted systemic therapies: a new era for atopic dermatitis. J Dermatol Treat. 2018; 29: 364-374.
41. Boguniewicz M. Biologic therapy for atopic dermatitis: moving beyond the practice parameter and guidelines. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017; 5(6): 1.477-1.487 [consultado el 28 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29122151>

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Xtandi 40 mg comprimidos recubiertos con película. Xtandi 80 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Xtandi 40 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de enzalutamida. Xtandi 80 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de enzalutamida. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 5.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película. **Xtandi 40 mg comprimidos recubiertos con película.** Comprimidos recubiertos con película, redondos, de color amarillo, con el grabado "E 40". **Xtandi 80 mg comprimidos recubiertos con película.** Comprimidos recubiertos con película, ovalados, de color amarillo, con el grabado "E 80". **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Xtandi está indicado para: • El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo\*. • El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada. • El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel. **4.2 Posología y forma de administración.** El tratamiento con enzalutamida debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de cáncer de próstata. **Posología.** La dosis recomendada es de 160 mg de enzalutamida (cuatro comprimidos recubiertos con película de 40 mg o dos comprimidos recubiertos con película de 80 mg) en una sola dosis diaria oral. Se debe mantener la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH, por sus siglas en inglés) durante el tratamiento en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica. Si un paciente olvida tomar Xtandi a la hora habitual, la dosis prescrita se debe tomar lo más cerca posible a la hora habitual. Si un paciente olvida la dosis durante un día entero, el tratamiento se debe reanudar al día siguiente con la dosis diaria habitual. Si un paciente presenta toxicidad de grado  $\geq 3$  o una reacción adversa intolerable, se debe suspender la administración durante una semana o hasta que los síntomas mejoren a grado  $\leq 2$ , y posteriormente restablecer la misma dosis o una dosis reducida (120 mg o 80 mg), siempre que esté justificado. **Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2C8.** Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP2C8 siempre que sea posible. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día. Si se suspende la administración simultánea del inhibidor potente del CYP2C8, se debe volver a la dosis de enzalutamida utilizada antes de empezar a administrar el inhibidor del CYP2C8 (ver sección 4.5). **Personas de edad avanzada.** No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada. **Insuficiencia hepática.** No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clase A, B o C de Child-Pugh, respectivamente). Sin embargo, se ha observado un aumento de la semivida de enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver la sección 4.4). **Insuficiencia renal.** No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (ver sección 4.4). **Población pediátrica.** El uso de enzalutamida en la población pediátrica para la indicación de tratamiento de hombres adultos con CPRC no es relevante. **Forma de administración.** Xtandi se administra por vía oral. Los comprimidos recubiertos con película no se deben partir, triturar ni masticar; se deben tragar enteros con agua y se pueden tomar con o sin alimentos. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1. Mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas (ver las secciones 4.6 y 5.6). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. Riesgo de crisis epilépticas.** El uso de enzalutamida se ha asociado con crisis epilépticas (ver sección 4.8). La decisión de continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen crisis epilépticas se debe considerar caso por caso. **Síndrome de encefalopatía posterior reversible.** Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que estaban recibiendo Xtandi (ver sección 4.8). SEPR es un trastorno neurológico, raro, reversible, que se puede presentar con síntomas que evolucionan rápidamente, incluyendo crisis epiléptica, cefalea, confusión, ceguera, y otras alteraciones visuales y neurológicas, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RM). Se recomienda interrumpir el tratamiento con Xtandi en los pacientes que desarrollen SEPR. **Uso concomitante con otros medicamentos.** Enzalutamida es un inductor enzimático potente y puede dar lugar a una pérdida de eficacia de muchos medicamentos de uso común (ver ejemplos en sección 4.5). Por lo tanto, cuando se inicia el tratamiento con enzalutamida se debe realizar una revisión de los medicamentos concomitantes. Generalmente, se debe evitar el uso concomitante de enzalutamida con medicamentos que sean sustratos sensibles de muchas enzimas o transportadores metabólicos (ver sección 4.5), si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y si no se pueden realizar fácilmente ajustes de dosis basados en un seguimiento de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas. Se debe evitar la administración simultánea con warfarina y anticoagulantes cumarínicos. En caso de que Xtandi se administre simultáneamente con un anticoagulante metabolizado por el CYP2C9 (tales como warfarina o acenocumarol), se deben realizar controles adicionales del Cociente Normalizado Internacional (INR, por sus siglas en inglés) (ver sección 4.5). **Insuficiencia renal.** Se debe administrar con precaución a pacientes con insuficiencia renal grave ya que enzalutamida no se ha estudiado en esta población de pacientes. **Insuficiencia hepática grave.** Se ha observado un aumento de la semivida de enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática grave, posiblemente relacionado con un aumento de la distribución tisular. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Sin embargo, se prevé una prolongación del tiempo para alcanzar las concentraciones en estado estacionario, y se puede aumentar el tiempo para el efecto farmacológico máximo, así como el tiempo de inicio y la disminución de la inducción enzimática (ver sección 4.5). **Enfermedad cardiovascular reciente.** En los ensayos de fase 3 se excluyó a los pacientes con infarto de miocardio reciente (en los últimos 6 meses) o angina inestable reciente (en los últimos 3 meses), insuficiencia cardíaca de clase III o IV según la *New York Heart Association* (NYHA) excepto si la Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI)  $\geq 45\%$ , bradicardia o hipertensión incontrolada. Esto se debe tener en cuenta si se prescribe Xtandi a estos pacientes. El tratamiento de privación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT. En pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, y en pacientes tratados con medicación concomitante que pueda producir una prolongación del intervalo QT (ver sección 4.5), los médicos deben evaluar la relación beneficio riesgo, incluyendo el riesgo potencial de *Torsade de pointes*, antes de iniciar el tratamiento con Xtandi. **Uso con quimioterapia.** No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del uso concomitante de Xtandi con quimioterapia citotóxica. La administración simultánea de enzalutamida no muestra un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de docetaxel intravenoso (ver sección 4.5); sin embargo, no se puede descartar un aumento de la aparición de neutropenia inducida por docetaxel. **Reacciones de hipersensibilidad.** Se han observado reacciones de hipersensibilidad con el tratamiento con enzalutamida (ver sección 4.8), que se manifiestan por síntomas que incluyen, aunque no exclusivamente, erupción o edema de cara, lengua, labio o faríngeo. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Posibilidad de que otros medicamentos modifiquen la exposición a enzalutamida. Inhibidores del CYP2C8.** El CYP2C8 desempeña una función importante en la eliminación de enzalutamida y en la formación de su metabolito activo. Tras la administración oral a hombres sanos de gemfibrozilo (600 mg dos veces al día), un inhibidor potente del CYP2C8, el AUC de enzalutamida aumentó un 326%, mientras que la C<sub>máx</sub> de enzalutamida disminuyó un 18%. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó un 77%, mientras que la C<sub>máx</sub> disminuyó un 19%. Se recomienda evitar o usar con precaución los inhibidores potentes del CYP2C8 (p. ej. gemfibrozilo) durante el tratamiento con enzalutamida. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día (ver sección 4.2). **Inhibidores del CYP3A4.** El CYP3A4 desempeña un papel secundario en el metabolismo de enzalutamida. Tras la administración oral a hombres sanos de itraconazol (200 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP3A4, el AUC de enzalutamida aumentó un 41%, mientras que la C<sub>máx</sub> se mantuvo. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó un 27%, mientras que la C<sub>máx</sub> se mantuvo nuevamente. No es necesario ajustar la dosis al administrar Xtandi simultáneamente con inhibidores del CYP3A4. **Inductores del CYP2C8 y CYP3A4.** Tras la administración oral a hombres sanos de rifampicina (600 mg una vez al día), un inductor moderado del CYP2C8 y un inductor potente del CYP3A4, el AUC de enzalutamida más el metabolito activo disminuyó un 37%, mientras que la C<sub>máx</sub> no varió. No es necesario ajustar la dosis al administrar Xtandi simultáneamente con inductores del CYP2C8 o CYP3A4. **Posibilidad de que enzalutamida modifique las exposiciones a otros medicamentos. Inducción enzimática.** Enzalutamida es un inductor enzimático potente y aumenta la síntesis de muchas enzimas y transportadores; por lo tanto, se espera que haya interacción con muchos medicamentos comunes que sean sustratos de enzimas o transportadores. La reducción de las concentraciones plasmáticas puede ser sustancial, y puede dar lugar a una pérdida o reducción del efecto clínico. También hay un riesgo de que la formación de metabolitos activos aumente. Las enzimas que pueden ser inducidas incluyen el CYP3A en el hígado e intestino, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y la uridina 5'-difosfo-glucuroniltransferasa (UGTs - enzimas de conjugación glucurónica). La proteína transportadora gp-P también puede ser inducida, y probablemente otros transportadores también, como por ejemplo la proteína 2 asociada a resistencia a múltiples drogas (MRP2, por sus siglas en inglés), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1). Los estudios *in vivo* han mostrado que enzalutamida es un inductor potente del CYP3A4 y un inductor moderado del CYP2C9 y CYP2C19. La administración simultánea de enzalutamida (160 mg una vez al día) con dosis orales únicas de sustratos sensibles del CYP a pacientes con cáncer de próstata dio como resultado una disminución de un 86% del AUC de midazolam (sustrato del CYP3A4), de un 56% del AUC de S-warfarina (sustrato del CYP2C9) y de un 70% del AUC de omeprazol (sustrato del CYP2C19). También pudo producirse una inducción de la UGT1A1. En un ensayo clínico en pacientes con CPRC metastásico, Xtandi (160 mg una vez al día) no mostró un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de docetaxel administrado por vía intravenosa (75 mg/m<sup>2</sup> mediante perfusión cada 3 semanas). El AUC de docetaxel disminuyó un 12% [razón media geométrica (GMR, por sus siglas en inglés) = 0,882 (IC 90%: 0,767, 1,02)], mientras que la C<sub>máx</sub> disminuyó un 4% [GMR = 0,963 (IC 90%: 0,834, 1,11)]. Se esperan interacciones con determinados medicamentos que se eliminan a través del metabolismo o del transporte activo. Se recomienda evitar o usar con precaución estos medicamentos, si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y no se pueden realizar fácilmente ajustes de dosis basados en un seguimiento de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas. Se sospecha que el riesgo de lesión hepática después de la administración de paracetamol es mayor en pacientes tratados concomitantemente con inductores enzimáticos. Entre los grupos de medicamentos que se pueden ver afectados figuran, entre otros, los siguientes: • Analgésicos (p. ej. fentanilo, tramadol). • Antibióticos (p. ej. claritromicina, doxiciclina). • Agentes anticancerosos (p. ej. cabazitaxel). • Antiepilépticos (p. ej. carbamazepina, clonazepam, fenitoina, primidona, ácido valproico). • Antipsicóticos (p. ej. haloperidol). • Antitrombóticos (p. ej. acenocumarol, warfarina, clopidogrel). • Betabloqueantes (p. ej. bisoprolol, propranolol). • Antagonistas del canal del calcio (p. ej. diltiazem, felodipino, nicardipino, nifedipino, verapamilo). • Glucósidos cardíacos (p. ej. digoxina). • Corticoides (p. ej. dexametasona, prednisolona). • Antivirales frente al VIH (p. ej. indinavir, ritonavir). • Hipnóticos (p. ej. diazepam, midazolam, zolpidem). • Inmunosupresores (p. ej. tacrolimus). • Inhibidores de la bomba de protones (p. ej. omeprazol). • Estatinas metabolizadas por el CYP3A4 (p. ej. atorvastatina, simvastatina). • Medicamentos tiroideos (p. ej. levotiroxina). Puede que todo el potencial de inducción de enzalutamida no se manifieste hasta aproximadamente un mes después del inicio del tratamiento, al alcanzarse las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de enzalutamida, aunque ciertos efectos inductores pueden ser evidentes antes. Durante el primer mes de tratamiento con enzalutamida se debe valorar la posible pérdida de los efectos farmacológicos (o aumento de los efectos en los casos en que se formen metabolitos activos) en los pacientes que están tomando medicamentos que sean sustratos del CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1 y considerar si es necesario un ajuste de la dosis. Teniendo en cuenta la semivida prolongada de enzalutamida (5,8 días), los efectos sobre las enzimas pueden persistir durante un mes o más después de interrumpir la administración de enzalutamida. Cuando se interrumpe el tratamiento con enzalutamida, puede ser necesaria una reducción gradual de la dosis del medicamento concomitante. **Sustratos del CYP1A2 y CYP2C8.** Enzalutamida (160 mg una vez al día) no provocó una variación clínicamente significativa del AUC o de la C<sub>máx</sub> de cafeína (sustrato del CYP1A2) o pioglitazona (sustrato del CYP2C8). El AUC de pioglitazona aumentó un 20%, mientras que la C<sub>máx</sub> disminuyó un 18%. El AUC y la C<sub>máx</sub> de cafeína disminuyeron un 11% y un 4% respectivamente. No está indicado realizar un ajuste de la dosis al administrar un sustrato del CYP1A2 o CYP2C8 simultáneamente con Xtandi. **Sustratos del gp-P.** Los datos *in vitro* indican que enzalutamida puede ser un inhibidor del transportador de salida gp-P. El efecto de enzalutamida sobre sustratos del gp-P no se ha evaluado *in vivo*; sin embargo, en condiciones de uso clínico, enzalutamida puede ser un inductor del gp-P mediante activación del receptor nuclear de pregnano (PXR). Los medicamentos con un estrecho margen terapéutico que sean sustratos del gp-P (p. ej. colchicina, dabigatrán etexilato o digoxina) se deben usar con precaución cuando se administran simultáneamente con Xtandi y puede ser necesario ajustar la dosis para mantener unas concentraciones plasmáticas óptimas. **Sustratos de BCRP, MRP2, OAT3 y OCT1.** Según los datos obtenidos *in vitro*, no se puede descartar la inhibición de BCRP y MRP2 (en el intestino), así como la del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3) y la del transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1) (sistémicamente). Teóricamente, la inducción de estos transportadores también es posible, y actualmente el efecto neto se desconoce. **Medicamentos que producen una prolongación del intervalo QT.** Debido a que el tratamiento de privación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT, el uso concomitante de Xtandi con medicamentos que producen una prolongación del intervalo QT o de medicamentos capaces de inducir *Torsades de pointes*, tales como antiarrítmicos de clase IA (ej. quinidina, disopiramida) o de clase III (ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc., deben ser cuidadosamente evaluados (ver sección 4.4). **Efecto de los alimentos sobre la exposición a enzalutamida.** Los alimentos no tienen efectos clínicamente significativos sobre el grado de exposición a enzalutamida. En los ensayos clínicos, Xtandi se ha administrado sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Mujeres en edad fértil.** No hay datos relativos al uso de Xtandi en mujeres embarazadas, por lo que no se debe utilizar este medicamento en mujeres en edad fértil. Este medicamento puede ser perjudicial para el feto o puede provocar un aborto si lo toma una mujer embarazada (ver las secciones 4.3 y 5.6). **Anticoncepción en hombres y mujeres.** Se desconoce si enzalutamida o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo durante el tratamiento con enzalutamida y en los 3 meses posteriores al mismo. Si el paciente mantiene

relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar un preservativo y otro método anticonceptivo durante el tratamiento con enzalutamida y en los 3 meses posteriores al mismo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. **Embarazo.** Enzalutamida no está indicado en mujeres. Enzalutamida está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas (ver las secciones 4.3 y 5.6). **Lactancia.** Enzalutamida no está indicado en mujeres. Se desconoce si enzalutamida está presente en la leche materna. Enzalutamida y/o sus metabolitos se excretan en la leche de rata. **Fertilidad.** Los estudios realizados en animales mostraron que enzalutamida afectaba al sistema reproductor de ratas y perros machos. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Xtandi sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada, ya que se han notificado acontecimientos psiquiátricos y neurológicos, que incluyen crisis epilépticas (ver sección 4.8). Los pacientes deben ser advertidos del riesgo potencial de sufrir un acontecimiento psiquiátrico o neurológico mientras conducen o utilizan máquinas. No se han realizado estudios para evaluar los efectos de enzalutamida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas.** **Resumen del perfil de seguridad.** Las reacciones adversas más frecuentes son astenia/fatiga, sofocos, fracturas e hipertensión. Otras reacciones adversas importantes incluyen caídas, trastorno cognoscitivo y neutropenia. Las crisis epilépticas se presentaron en el 0,4% de los pacientes tratados con enzalutamida, el 0,1% de los pacientes tratados con placebo y el 0,3% de los pacientes tratados con bicalutamida. Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible en pacientes tratados con enzalutamida (ver sección 4.4). **Tabla de reacciones adversas.** Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos se enumeran a continuación en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Tabla 1: Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados y poscomercialización.**

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa y frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes: leucopenia, neutropenia No conocida*: trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida*: edema de cara, edema de la lengua, edema de labio y edema faríngeo
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: ansiedad Poco frecuentes: alucinaciones visuales
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: cefalea, alteración de la memoria, amnesia, alteración de la atención, síndrome de piernas inquietas Poco frecuentes: trastorno cognoscitivo, crisis epiléptica* No conocida*: síndrome de encefalopatía posterior reversible
Trastornos cardíacos	Frecuentes: cardiopatía isquémica <sup>†</sup> No conocida*: prolongación del intervalo QT (ver las secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: sofocos, hipertensión
Trastornos gastrointestinales	No conocida*: náuseas, vómitos, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: piel seca, prurito No conocida*: erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes: fracturas <sup>‡</sup> No conocida*: mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes: ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Muy frecuentes: astenia, fatiga
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes: caídas

\* Notificaciones espontáneas de la experiencia poscomercialización. † Evaluado según las SMQ específicas de "Convulsiones", incluyendo convulsiones, crisis tónico-clónica generalizada, crisis parcial compleja, crisis parciales y estatus epiléptico. Incluye los casos raros de crisis epilépticas con complicaciones que conducen a la muerte. ‡ Evaluado según las SMQ específicas de "Infarto de miocardio" y "Otras cardiopatías isquémicas", incluyendo los siguientes términos preferentes observados al menos en dos pacientes de estudios de fase 3 aleatorizados y controlados con placebo: angina de pecho, enfermedad de las arterias coronarias, infarto de miocardio, infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, angina inestable, isquemia de miocardio y arteriosclerosis de la arteria coronaria. ‡ Incluye todos los términos preferentes con la palabra "fractura" en huesos.

**Descripción de reacciones adversas seleccionadas. Crisis epiléptica.** En los ensayos clínicos controlados hubo 13 (0,4%) de los 3.179 pacientes tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida que presentaron una crisis epiléptica, mientras que un paciente (0,1%) que recibía placebo y un paciente (0,3%) que recibía bicalutamida tuvieron una crisis epiléptica. Parece que la dosis es un factor predictivo importante del riesgo de crisis epilépticas, como indican los datos preclínicos, y los datos de un estudio de escalado de dosis. En los ensayos clínicos controlados, se excluyeron a los pacientes con crisis epilépticas previas o factores de riesgo de padecerlas. En el ensayo 9785-CL-0403 (UPWARD) de un único brazo para evaluar la incidencia de crisis epilépticas en pacientes con factores de predisposición a padecer crisis epilépticas (de los cuales el 1,6% tenía antecedentes de crisis epilépticas), 8 (2,2%) de los 366 pacientes tratados con enzalutamida presentaron una crisis epiléptica. La mediana de duración del tratamiento fue de 9,3 meses. Se desconoce el mecanismo mediante el cual enzalutamida puede reducir el umbral epiléptico, aunque podría estar relacionado con los datos obtenidos en estudios *in vitro* que indican que enzalutamida y su metabolito activo pueden unirse e inhibir la actividad del canal de cloro activado por GABA. **Cardiopatía isquémica.** En ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, presentaron cardiopatía isquémica el 2,5% de los pacientes tratados con enzalutamida más TDA, frente al 1,3% de los pacientes tratados con placebo más TDA. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es). **4.9 Sobredosis.** No existe ningún antídoto para enzalutamida. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con enzalutamida e iniciar medidas de apoyo general teniendo en cuenta su semivida de 5,8 días. Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de sufrir crisis epilépticas tras una sobredosis. **5. DATOS FARMACÉUTICOS. 5.1 Lista de excipientes.** Núcleo del comprimido. Acetato succinato de hipromelosa. Celulosa microcristalina. Sílice coloidal anhidra. Croscarmelosa sódica. Estearato de magnesio. Recubrimiento del comprimido. Hipromelosa. Talco. Macrogol (8000). Dióxido de titanio (E171). Óxido de hierro amarillo (E172). **5.2 Incompatibilidades.** No procede. **5.3 Período de validez.** 3 años. **5.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **5.5 Naturaleza y contenido del envase.** Comprimidos recubiertos con película de 40 mg. Estuche de bolsillo de cartón que incorpora un blíster de PVC/PCTFE/aluminio con 28 comprimidos recubiertos con película. Cada envase contiene 112 comprimidos recubiertos con película (4 estuches). Comprimidos recubiertos con película de 80 mg. Estuche de bolsillo de cartón que incorpora un blíster de PVC/PCTFE/aluminio con 14 comprimidos recubiertos con película. Cada envase contiene 56 comprimidos recubiertos con película (4 estuches). **5.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Xtandi no lo deben manipular otras personas que no sean el paciente o sus cuidadores, y en especial mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas. Los comprimidos recubiertos con película no se deben partir ni triturar. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62. 2333 BE Leiden. Países Bajos. **7. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/13/846/002 (comprimidos recubiertos con película 40 mg). EU/1/13/846/003 (comprimidos recubiertos con película 80 mg). **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 21/Junio/2013. Fecha de la última renovación: 08/Febrero/2018. **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 10/2018. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **10. PRESENTACIONES Y PRECIO.** Xtandi 40 mg, 112 comprimidos recubiertos con película. PVL: 3.173,33 €. PVP: 3.229,24 €. PVP. IVA (4%): 3.358,41 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico Hospitalario. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Dispensación hospitalaria sin cupón precinto. Xtandi 80 mg, 56 comprimidos recubiertos con película no está comercializado en España. **OTRAS PRESENTACIONES:** Xtandi 40 mg, 112 cápsulas blandas. PVL: 3.173,33 €. PVP: 3.229,24 €. PVP. IVA (4%): 3.358,41 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico Hospitalario. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Dispensación hospitalaria sin cupón precinto. Para más información consulte la Ficha Técnica completa en la página web de la AEMPS [www.aemps.gob.es/cima](http://www.aemps.gob.es/cima)

\* **Indicación pendiente de Precio y Financiación por el Sistema Nacional de Salud.**

V3\_Octubre2018

# Ajuste de fármacos en pacientes con insuficiencia hepática

M.S. Aldirra-Taha, M. Sagalés-Torra, A. Planas-Giner, M.E. Cárđaba-García<sup>1</sup>,  
M.A. Pérez-Quirós, N. Rudi Sola

Servicio de Farmacia. Hospital General de Granollers (Barcelona). <sup>1</sup>Servicio de Farmacia. Hospital del Tajo. Aranjuez (Madrid)

## RESUMEN

**Introducción:** El metabolismo y la eliminación de la mayoría de los fármacos dependen fundamentalmente del hígado. La influencia de las patologías hepáticas en la farmacocinética y la farmacodinámica es compleja debido a los múltiples mecanismos implicados.

Dada la escasa bibliografía encontrada, la redacción de este manuscrito responde a la necesidad de establecer unas recomendaciones de ajuste de fármacos en casos de insuficiencia hepática, así como de explicar las alteraciones tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas producidas por la propia patología hepática.

**Método:** A partir de una revisión literal utilizando diferentes fuentes bibliográficas, como las fichas técnicas de los medicamentos y las bases de datos (UpToDate®, Micromedex®), junto con artículos de revisión publicados en los últimos 10 años en la base de datos electrónica PubMed®, se elaboraron unas pautas generales de dosificación de fármacos en caso de insuficiencia hepática, especialmente de los que cuentan con un mayor consumo en nuestro país.

**Resultados:** Se realizan recomendaciones sobre el manejo de fármacos en la insuficiencia hepática para el tratamiento del dolor, la diabetes mellitus, la dislipemia y la hipertensión arterial. Se incluye un anexo con información sobre el ajuste de dosis en 187 fármacos pertenecientes a diferentes familias: antibióticos, antifúngicos, antituberculosos, analgésicos (incluye opiáceos), antihipertensivos, antihipertensivos, hipolipemiantes, inhibidores de la bomba de protones y citostáticos.

**Conclusiones:** Con la evidencia disponible, en el tratamiento farmacológico de los pacientes con insuficiencia hepática se recomienda reducir las dosis de los principios activos susceptibles de provocar daño hepático, y considerar las posibles alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas. También se recomienda utilizar fármacos que no requieran ajuste de dosis. Las guías de ajuste de fármacos en la insuficiencia hepática pueden ser una herramienta de ayuda fundamental.

**Palabras clave:** Dosificación en insuficiencia hepática, hígado, insuficiencia hepática farmacocinética, farmacodinámica, metabolismo.

## ABSTRACT

**Introduction:** Metabolism and the elimination of most drugs depends mainly on the liver. The influence of liver pathologies on pharmacokinetics and pharmacodynamics is complex due to the multiple mechanisms involved.

There is limited literature about this topic, so the writing of this manuscript responds to the need to establish recommendations for the adjustment of drugs in hepatic impairment as well as to explain the pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations produced by the liver pathology.

**Methods:** Different bibliographical sources were reviewed, such as the technical file of the medicinal products, UpToDate®, Micromedex® and review articles published in the last 10 years in the PubMed® electronic database. General drug dosage guidelines were developed in case of liver failure, especially relating to drugs with higher rates of consumption in our country.

**Results:** Recommendations are made on drug management in liver failure for the treatment of pain, diabetes, dyslipidaemia and arterial hypertension. It includes an annex with information on dose adjustment of 187 drugs belonging to different families: antibiotics, antifungal, antituberculosis, analgesics (including opiates), antihypertensives, antidiabetics, hypolipidaemics, proton pump inhibitors and cytostatics.

**Conclusion:** From the evidence available to us, in the medical treatment of patients suffering from liver failure, it is recommended to reduce the dose of the active ingredients with potential for causing liver damage, and take account of the possible pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions. It is also recommended to use drugs that do not require dose adjustment. Guidelines for dose adjustment in liver failure can be an essential supporting tool.

**Keywords:** Dosage in hepatic impairment, liver, liver failure, pharmacokinetics, pharmacodynamics, metabolism.

### Correspondencia:

M.S. Aldirra-Taha. Ronda Guinardó, 59 bis, 3.º 2.ª. 08024 Barcelona.  
Correo electrónico: [sufianaldirra86@gmail.com](mailto:sufianaldirra86@gmail.com)

## Introducción

El hígado es el órgano de mayor tamaño del cuerpo humano. Situado en la parte superior derecha de la cavidad abdominal, sus principales funciones consisten en la síntesis de proteínas plasmáticas, metabolismo de diferentes sustancias, almacenamiento de vitaminas y glucógeno, y eliminación de sustancias nocivas para el organismo. Las principales patologías hepáticas son las hepatitis (causadas por virus), la cirrosis hepática, el hepatocarcinoma, las enfermedades autoinmunes (colangitis esclerosante, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune), las enfermedades congénitas (síndrome de Gilbert, síndrome de Crigler-Najjar, síndrome de Rotor, síndrome de Dubin-Johnson) y las enfermedades por depósito (hemocromatosis, enfermedad de Wilson), entre otras. La cirrosis hepática es, sin duda, la enfermedad que más influencia tiene en la modificación de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de los diferentes principios activos.

Se define la insuficiencia hepática (IH) como la incapacidad severa del hígado para llevar a cabo sus funciones metabólica y sintética como parte de la fisiología normal, que además puede provocar alteraciones en la función renal e hipoalbuminemia, posible origen de complicaciones sobreañadidas a las de la propia disfunción hepática<sup>1,2</sup>.

El ajuste de dosis de fármacos en los pacientes con IH es complejo, debido a la ausencia de una relación lineal entre las alteraciones de las pruebas funcionales hepáticas y los parámetros de eliminación de los fármacos<sup>3</sup>. Además, las consecuencias del metabolismo hepático pueden ser distintas. El fármaco puede inactivarse por la transformación en un derivado inofensivo, o bien activarse o transformarse en metabolitos más tóxicos<sup>4</sup>.

Dada la escasa evidencia publicada sobre la dosificación de fármacos en la IH, con el presente manuscrito se pretende realizar una actualización teórica de cómo afecta la patología hepática a la farmacocinética en sus diferentes procesos (absorción, distribución, metabolismo y eliminación) y a la farmacodinámica de los fármacos en el organismo, así como establecer unas recomendaciones de ajuste de fármacos en situaciones con IH.

## Método

A partir de una revisión literal utilizando diferentes fuentes bibliográficas, como las fichas técnicas de los medicamentos y las bases de datos (UpToDate®, Micromedex®), junto con artículos de revisión publicados en los últimos 10 años en la base de datos electrónica PubMed® con la estrategia de búsqueda «Hepatic Insufficiency» [mesh] OR «Liver Failure» [mesh] AND «Dose-Response Relationship, Drug» [mesh], se elaboraron unas pautas generales de dosificación de fármacos en caso de IH, especialmente de los que cuentan con un mayor consumo en nuestro país. Las recomendaciones finales se basaron en la información procedente de la ficha técnica y del resto de bibliografía recopilada. En los casos en que la información de ajuste no fue coincidente entre las distintas fuentes, se tomó como referente la propuesta más restrictiva.

## Resultados

### Alteración de la farmacocinética en la insuficiencia hepática

La absorción de algunos fármacos puede verse alterada por la hipertensión portal derivada de la patología hepática, que provoca un aumento de la permeabilidad intestinal, una disminución en la velocidad de absorción y un retraso en el vaciado gástrico, afectando especialmente a las formas farmacéuticas de liberación retardada. También provoca la formación de derivaciones portosistémicas, que evitan el paso del flujo portal por el hígado, aumentando así la biodisponibilidad de los fármacos de manera notable<sup>5</sup>.

### Absorción

Un aspecto que modifica la absorción es el déficit de bilis, que altera la absorción de sustancias lipófilas, como ciclosporina y las vitaminas liposolubles, provocando esteatorrea.

El déficit enzimático afecta al metabolismo de primer paso presistémico, que quedaría disminuido, por lo que algunos fármacos alcanzarían la circulación sistémica sin ser metabolizados correctamente. Entre los fármacos que más sufren el metabolismo hepático de primer paso destacan los bloqueadores beta, lidocaína, ácido acetilsalicílico, los antidepresivos tricíclicos, los nitratos, los antagonistas del calcio, los opiáceos y sumatriptán.

### Distribución

La distribución de un fármaco en el organismo se realiza a través de la circulación y depende de su liposolubilidad, el flujo sanguíneo regional y el grado de fijación a proteínas plasmáticas y tisulares<sup>6,7</sup>.

Los pacientes con una enfermedad hepática crónica pueden presentar una importante hipoalbuminemia, acompañada o no de ascitis. En estos casos, el volumen de distribución de los fármacos, especialmente el de aquellos con una alta tasa de unión a proteínas (>90%), como ácido acetilsalicílico o warfarina, puede aumentar de manera notoria, lo que conllevará un incremento de la vida media del fármaco y del tiempo hasta alcanzar el equilibrio estacionario, y posiblemente provocar su acumulación en el organismo.

Así, la fracción libre del fármaco, en equilibrio constante con la conjugada, es la que tiene acción farmacológica, que puede difundirse por los tejidos, tanto para ejercer su efecto como para su eliminación.

El efecto de la hipoalbuminemia y/o ascitis en la distribución de fármacos hidrófilos y lipófilos es diferente:

#### Fármacos hidrófilos

Algunas afecciones, como el edema y el grado de ascitis, hacen que aumente el volumen de distribución de los fármacos hidrófilos con un alto grado de unión a proteínas plasmáticas. En estos fármacos tendrán que aumentarse las dosis cuando se requiera una rápida acción de los mismos (p. ej., betalactámicos o digoxina), ya que, al ser hidrófilos, no pueden atravesar libremente las membranas sin estar unidos a proteínas.

#### Fármacos lipófilos

Las moléculas lipófilas pueden atravesar las membranas libremente, y una variación de la concentración libre de fármaco promovida por la hipoalbuminemia puede aumentar el volumen de distribución en caso de que el fármaco presente una alta unión a dicha proteína. Al mismo tiempo, el incremento del volumen de distribución se asocia con un aumento en la vida media de eliminación: los fármacos tardan más en eliminarse y, por tanto, habría que reducir la dosis, como es el caso de amiodarona.

### Metabolismo

El metabolismo hepático se divide en 2 fases: en la fase I se realizan reacciones de reducción, oxidación e hidrólisis, y en la fase II tienen lugar las reacciones de conjugación<sup>8</sup>.

En general, el metabolismo de fase II suele quedar mejor conservado que el de fase I en caso de IH. Por esta razón, los fármacos como lorazepam, oxazepam o temazepam, metabolizados en el organismo por conjugación, se prefieren en pacientes geriátricos o con IH frente a otras benzodiazepinas<sup>9</sup> que se metabolizan siguiendo reacciones de fase I.

Los fármacos se pueden dividir en 2 categorías según el tipo de aclaramiento hepático (CLh) que presenten: de extracción hepática elevada o baja. El CLh se puede representar de forma simplificada mediante la siguiente fórmula:

$$CLh = F \times E$$

donde *F* es el flujo sanguíneo hepático (aproximadamente 1,5 L/min) y *E* representa la tasa de extracción hepática, que varía entre 0 y 1 (100%).

Para los fármacos con un índice de extracción hepática elevado (>60%), el CLh dependerá del flujo sanguíneo del hígado y, a la inversa, para los fármacos con CLh bajo (<40%), la capacidad metabólica del hígado será el factor determinante de su aclaramiento.

#### Fármacos de extracción hepática elevada

El flujo sanguíneo del hígado es el factor determinante de su aclaramiento.

Los fármacos con una extracción hepática elevada (>60%) tienen un gran metabolismo de primer paso. La hipertensión portal provoca una disminución del flujo sanguíneo del hígado, lo que reduce la exposición de los fármacos a los hepatocitos. Así, un significativo volumen de sangre portal no entra en contacto con las células hepáticas, y los fármacos con un elevado índice de extracción hepática experimentan un incremento de su biodisponibilidad.

Los fármacos de alta extracción hepática sufren una eliminación no restrictiva, es decir, se elimina tanto el fármaco libre como el unido a proteínas plasmáticas.

**Tabla 1**

<b>Metabolismo de los fármacos en la insuficiencia hepática</b>	
<b>Alta extracción hepática</b>	<b>Baja extracción hepática</b>
Depende de los cambios en el flujo sanguíneo	Independiente de los cambios en el flujo sanguíneo
Independiente de los cambios en la unión a proteínas plasmáticas	Depende de los cambios en la unión a proteínas plasmáticas
Poco dependiente de los cambios en la actividad enzimática	Depende de la actividad enzimática
Eliminación no restrictiva: se elimina tanto el fármaco libre como el unido a proteínas plasmáticas	Eliminación restrictiva: se elimina solamente el fármaco libre

Adaptada de: Susla GM, Atkinson GM. Effects of liver disease on pharmacokinetics. Principles of clinical pharmacology. Filadelfia: American College Academic Press, 2001; 63-74.

### Fármacos de extracción hepática baja

La capacidad metabólica hepática es el factor determinante de su aclaramiento.

En este grupo se incluyen los medicamentos con una extracción <40% en el primer paso hepático que, por tanto, tienen una biodisponibilidad >60% que se ve escasamente alterada por la cirrosis hepática.

En estos casos, el metabolismo depende menos de las alteraciones en el flujo hepático y más de la fracción del fármaco unida a proteínas plasmáticas y de la capacidad metabólica hepática. Los fármacos de baja extracción hepática sufren una eliminación restrictiva, es decir, solamente se elimina la fracción libre (tabla 1).

### Eliminación

#### Eliminación biliar

En los casos en que existe una colestasis de origen hepático, la eliminación puede verse comprometida, según la proporción del fármaco que se excreta por la bilis.

Si el fármaco se elimina tanto por vía biliar como por vía renal, es poco probable que se precise un ajuste de dosis excepto si la función renal también se encuentra alterada<sup>10</sup>.

Dado que la producción de bilis puede estar disminuida, la reabsorción de algunos fármacos por el ciclo enterohepático quedaría disminuida, como es el caso de fenobarbital, metotrexato y digoxina, provocando así una reducción en su semivida de eliminación.

#### Eliminación renal

La alteración de la eliminación renal, en el marco de la enfermedad hepática crónica, se manifiesta más clara-

mente cuando se presenta el síndrome hepatorenal (SHR), caracterizado por una disminución del flujo renal y de la filtración glomerular.

El SHR es potencialmente reversible, se produce en pacientes en fases avanzadas de cirrosis y se caracteriza por una alteración de la función renal, además de alteraciones significativas de la función cardiovascular, de la activación del sistema nervioso simpático y del eje renina-angiotensina-aldosterona. El resultado es una vasoconstricción renal intensa, que conduce a una reducción del filtrado glomerular. El SHR puede aparecer de forma espontánea o después de un factor precipitante, como la peritonitis bacteriana espontánea<sup>11</sup>.

En esta situación, la eliminación de fármacos se ve reducida y, si el fármaco utiliza ambas vías (hepática y renal), la disminución del aclaramiento puede estar doblemente comprometida<sup>12</sup>.

### Alteración de la farmacodinámica en la insuficiencia hepática

Las alteraciones en la respuesta farmacológica que a menudo acompañan a las alteraciones farmacocinéticas en pacientes con hepatopatía crónica son clínicamente relevantes con ciertos principios activos, como los opiáceos, los hipnóticos, las benzodiazepinas y los ansiolíticos, por el riesgo de desarrollar o empeorar la encefalopatía hepática<sup>13</sup>.

Por otro lado, los fármacos vasoconstrictores, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los diuréticos pueden aumentar el riesgo de disfunción renal.

Respecto a los aminoglucósidos, el riesgo de necrosis tubular renal asociado a su uso se incrementa en pacien-

**Tabla 2**

Escala de Child-Pugh				
Medición	1 punto	2 puntos	3 puntos	Unidades
Bilirrubina total	<34 (<2)	34-50 (2-3)	>50 (>3)	μmol/L (mg/dL)
Albúmina sérica	>3,5	2,8-3,5	<2,8	g/L
INR/tiempo de protrombina	<1,7/>50	1,7-2,3/30-50	>2,3/<30	Sin unidades/%
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada-severa (refractaria)	Sin unidad
Encefalopatía hepática	Ausente	Grado I-II	Grado III-IV	Sin unidad
<b>Puntuación</b>	<b>Grado:</b>			
5-6	A: enfermedad compensada			
7-9	B: función comprometida			
10-15	C: enfermedad descompensada			

INR: *international normalized ratio*.

Adaptada de: Uso de medicamentos en enfermedad hepática crónica. *INFAC*. 2017; 25(6): 51-58.

**Tabla 3**

Ajuste posológico de los fármacos en la insuficiencia hepática			
Grado de extracción hepática (%)	Biodisponibilidad oral (%)	Unión (%)	Recomendaciones de ajuste de dosis
Alto (>60)	<40	Cualquiera	Reducción de dosis
Intermedio (30-60)	40-70	Cualquiera	Dosis inicial: elegir rango medio-bajo ICP-A: 50% ICP-B: 25% ICP-C: monitorizar
Bajo (<30)	>70	>90 <90	Monitorizar ICP-A: 50% ICP-B: 25% ICP-C: monitorizar

ICP: índice de Child-Pugh.

Tomada de: Krähenbühl S, Reichen J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in cirrhosis. *Medicine*. 2002; 30: 24-27.

tes con cirrosis hepática descompensada y en pacientes con ictericia obstructiva extrahepática, en relación directa con el valor de bilirrubina sérica.

### Evaluación de la función hepática

Se han descrito varios marcadores y pruebas funcionales hepáticas que permiten explicar el grado de funcionamiento del hígado, pero no se dispone de ninguna prueba única generalizada que permita ajustar la dosis, de manera segura, en los casos de IH. Tampoco hay ninguna correlación entre las pruebas habituales que

evalúan la función hepática y la capacidad del hígado para metabolizar los fármacos.

Se ha intentado medir la afectación hepática de muchas maneras: desde valores aislados de la cantidad de transaminasas, gammaglutamiltranspeptidasa, albúmina circulante, bilirrubina y tiempo de protrombina, hasta escalas más o menos complejas, como la de Child-Pugh; o bien el análisis de la eliminación de sustancias exógenas, como galactosa, antipirina, lidocaína, aminopirina o cafeína, relacionadas con el metabolismo o el flujo hepático. Además, se ha intentado utilizar fáрма-

cos prototipo o indicadores que proporcionen una idea del estado de la función hepática y de la eliminación hepática del medicamento.

Para los fármacos que se metabolizan en el hígado se ha propuesto la escala de Child-Pugh, recomendada por la Food and Drug Administration y la European Medicines Agency, pues permite clasificar la severidad de la IH y estimar su impacto sobre la farmacocinética (tabla 2). Se trata de una clasificación semicuantitativa utilizada para evaluar el pronóstico de una enfermedad hepática crónica, principalmente la cirrosis. Aunque originalmente se usó para predecir la probable mortalidad asociada a la cirugía, ahora se emplea para determinar el pronóstico y la necesidad de un trasplante de hígado<sup>14</sup>.

La escala de Child-Pugh emplea 5 criterios clínicos de la enfermedad hepática, cada uno puntuado de 1 a 3, siendo el número 3 el que indica un daño más severo.

El ajuste posológico de los fármacos en la IH podría basarse, en general, en la puntuación según la escala de Child-Pugh y el grado de extracción hepática (tabla 3):

### **Ajuste posológico de fármacos en situaciones frecuentes en pacientes con insuficiencia hepática**

#### ***Manejo de los fármacos analgésicos y antiinflamatorios en el paciente cirrótico***

Paracetamol carece de un efecto inhibidor apreciable de las prostaglandinas, ya que en las dosis terapéuticas habituales (2-3 g/día) se metaboliza básicamente por glucuroconjugación en reacciones de fase II (vía metabólica que se conoce preservada incluso en situaciones de patología hepática). Paracetamol está indicado como el analgésico de elección en pacientes con cirrosis<sup>15,16</sup>.

Los AINE inhiben las prostaglandinas, disminuyendo la perfusión renal, la cual también puede estar afectada por la hepatopatía. Aunque la incidencia es baja, los AINE también pueden ser causa de hepatotoxicidad por sí mismos, por lo que se recomienda usarlos con precaución<sup>17</sup>.

En el caso de los opioides, la mayoría se metabolizan en el hígado, por lo que, en caso de hepatopatía, se producen un aumento de la vida media y acumulación plasmática, sobre todo con petidina y morfina. Se recomienda usar preferentemente tramadol o fentanilo, y metadona como segunda opción<sup>18</sup>.

#### ***Manejo de fármacos antidiabéticos en el paciente cirrótico***

La diabetes mellitus (DM) tipo 2 puede producir cirrosis, aunque esta misma patología puede complicarse con una DM. A esta última forma de DM se la conoce como diabetes hepatógena<sup>19</sup>. El tratamiento es complejo, ya que la mayor parte de los hipoglucemiantes orales y la insulina se metabolizan en el hígado.

Las opciones terapéuticas se centran en la reducción de la resistencia a la acción de la insulina, por lo que ciertos medicamentos, como metformina, podrían ser de utilidad, pero hay que tener en cuenta la posible acidosis láctica y restringir el consumo de alcohol<sup>20</sup> si lo hubiera.

Los secretagogos de la insulina, a pesar de ser medicamentos seguros, probablemente no son útiles ya que no modifican la resistencia a la insulina, y los pacientes con cirrosis alcohólica con frecuencia presentan daño en las células beta de los islotes pancreáticos.

Los inhibidores de la alfa-glucosidasa, como acarbosa, reducen la absorción intestinal de hidratos de carbono, por lo que disminuyen los riesgos de la hiperglucemia posprandial. Se recomienda usar acarbosa con precaución por riesgo de alteración enzimática hepática, y está contraindicada en caso de cirrosis.

Rosiglitazona y pioglitazona<sup>21,22</sup> no se recomiendan si hay evidencia de enfermedad hepática activa o si los niveles de alanina aminotransferasa están por encima de 3 veces el límite superior del rango normal.

En el caso de sitagliptina y linagliptina sufren un escaso metabolismo hepático y se eliminan mayoritariamente por vía renal y de forma inalterada por las heces, respectivamente. En cambio, vildagliptina tiene mayor metabolismo hepático y no debe utilizarse en pacientes con niveles de transaminasas por encima de 3 veces el límite superior del rango normal.

Empagliflozina no requiere ajuste de dosis en la IH, y canagliflozina está contraindicada en caso de Child-Pugh C.

Los requerimientos de insulina pueden variar según el grado de cirrosis: en pacientes con cirrosis compensada pueden ser mayores, ya que predomina la resistencia a esta hormona, mientras que en pacientes con cirrosis descompensada el metabolismo hepático de la insulina puede estar deteriorado<sup>23</sup>.

**Manejo de fármacos hipolipemiantes en el paciente cirrótico**

Las estatinas son los fármacos más prescritos. A pesar de estar catalogadas como hepatotóxicas, algunos estudios recientes<sup>24</sup> demuestran que simvastatina alarga la supervivencia de los pacientes con cirrosis si la enfermedad no ha progresado hasta una fase terminal, y aunque el fármaco no logra prevenir hemorragias ni infecciones, sí puede atenuar sus efectos perjudiciales en el curso de la enfermedad. Es difícil que el efecto beneficioso de simvastatina se manifieste en estadios más avanzados de la enfermedad<sup>25</sup>. Además, las estatinas también protegen en el *shock* séptico, ya que previenen o atenúan el daño del endotelio hepático ocasionado por la endotoxina bacteriana.

La combinación de estatinas y gemfibrozilo está contraindicada por el potencial miopático (rabdomiolisis).

En el caso de ezetimiba, se han descrito casos de hepatitis colestásica autoinmune. No se recomienda en grados de Child-Pugh B o C.

**Manejo de fármacos antihipertensivos en el paciente cirrótico**

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II interaccionan en la actividad del sistema renina-angiotensina. Su metabolismo es fundamentalmente hepático y, en caso de cirrosis, éste se ve reducido y se acumulan, produciendo hipotensión e hipercalemia. Se recomienda usarlos con precaución y evitar profármacos que requieran del metabolismo hepático para su conversión a la forma activa.

Los antagonistas del calcio tienen un importante efecto de primer paso, por lo que se recomienda reducir la dosis.

Los bloqueadores beta son especialmente útiles en la prevención de las hemorragias por rotura de las varices esofágicas causadas por la hipertensión portal<sup>26</sup>, sobre todo propranolol. Tienen un alto efecto de primer paso, por lo que se debería regular la dosis en pacientes con fallo hepático avanzado. Deben usarse con precaución<sup>27</sup>.

Entre los diuréticos, en el caso de furosemida, aunque su metabolismo hepático no se altera significativamente en la cirrosis, es menos eficaz a una misma con-

centración en pacientes cirróticos debido a una menor sensibilidad del asa de Henle al efecto diurético. Esta misma alteración farmacodinámica es compartida por torasemida, pero se compensa por una disminución de su aclaramiento que prolonga su acción en el túbulo distal, manteniendo así su efecto diurético.

**Discusión y conclusiones**

A diferencia de lo que ocurre en la insuficiencia renal, en los casos de IH no existe ningún índice de evaluación que pueda relacionarse directamente con el CLh de los fármacos. La escala de Child-Pugh ofrece una aproximación, pero no siempre cuantifica la capacidad específica del hígado para metabolizar determinados medicamentos. Así, en la elección del tratamiento farmacológico de los pacientes con IH, es aconsejable:

- Valorar la gravedad de la alteración hepática mediante la clasificación de Child-Pugh y reducir la dosis inicial del fármaco en el caso de que el medicamento sea susceptible de provocar un daño hepático.
- Los fármacos con fenómeno de primer paso importante (fármacos de administración oral y con alta extracción hepática) y los fármacos muy unidos a proteínas son los que presentan más riesgo de alteración farmacocinética y requieran muy probablemente una modificación de la dosis.
- Se aconseja ser cauto en la administración de fármacos metabolizados por el hígado: iniciar el tratamiento en dosis bajas y ajustar la pauta después según la respuesta del paciente, o monitorizar los niveles plasmáticos de los fármacos en que sea posible, vigilando siempre la aparición de efectos adversos.
- Si es posible, utilizar alternativas terapéuticas que no requieran ajuste de dosis en caso de IH.
- Es necesario unificar criterios de dosificación y elaborar guías de ajuste de fármacos que ayuden en la toma de decisiones.

En la tabla 4 se incluye información sobre el ajuste de dosis en 187 fármacos pertenecientes a diferentes familias: antibióticos, antifúngicos, antituberculosos, analgésicos (incluye opiáceos), antihipertensivos, anti-diabéticos, hipolipemiantes, inhibidores de la bomba de protones y citostáticos. ■

Tabla 4

Ajuste en la insuficiencia hepática			
Antibióticos:		Antibióticos:	
Amikacina	No precisa ajuste	Cloranfenicol	Usar con precaución
Amoxicilina	Usar con precaución	Cloxacilina	Si se diera una asociación entre IH e IR, independientemente del Clcr, la dosis debe reducirse a la mitad
Amoxicilina/clavulánico	Usar con precaución. Contraindicado en pacientes con antecedentes de IH asociada a amoxicilina/clavulánico	Colistina	No precisa ajuste
Ampicilina	No precisa ajuste	Cotrimoxazol	Precaución. Contraindicado en IH severa
Azitromicina	IH leve-moderada: no precisa ajuste IH severa: usar con precaución	Dalbavancina	Child-Pugh A: no precisa ajuste Child-Pugh B-C: usar con precaución
Aztreonam	Reducir la dosis un 20-25% en tratamientos a largo plazo en pacientes con IH crónica con cirrosis	Daptomicina	Child-Pugh A-B: no precisa ajuste Child-Pugh C: usar con precaución
Bencilpenicilina	Precaución si hay IR concomitante con IH	Doxiciclina	Usar con precaución
Cefazolina	Usar con precaución	Eritromicina	Usar con precaución
Cefepima	No precisa ajuste	Ertapenem	No precisa ajuste
Cefotaxima	No precisa ajuste	Estreptomina	Usar con precaución
Cefoxitina	Usar con precaución	Fosfomicina	Usar con precaución
Ceftazidima	No precisa ajuste	Gentamicina	No precisa ajuste
Ceftazidima-avibactam	No precisa ajuste	Imipenem-cilastina	Usar con precaución
Ceftolozano-tazobactam	No precisa ajuste	Levofloxacino	Metabolismo hepático limitado. No precisa ajuste
Ceftriaxona	En pacientes con IH e IR concomitante, la dosis máxima no debe exceder de 2 g/día	Lincomicina	Usar con precaución. Considerar la posibilidad de aumentar el intervalo de administración
Cefuroxima	No precisa ajuste. Eliminación mayoritariamente renal	Linezolid	Child-Pugh A-B: no precisa ajuste Child-Pugh C: usar con precaución
Ciprofloxacino	Usar con precaución en IH severa	Meropenem	No precisa ajuste
Claritromicina	En caso de IH e IR concomitante, se recomienda reducir la dosis o espaciarla en intervalos posológicos	Metronidazol	Child-Pugh A-B: no precisa ajuste. Usar con precaución Child-Pugh C: la semivida del fármaco aumenta. Reducir la dosis un 50%
Clindamicina	IH leve: no precisa ajuste IH moderada-severa: la semivida aumenta, administrar cada 8 h. Usar con precaución y monitorizar las enzimas	Minociclina	Usar con precaución

(Continúa)

**Tabla 4** (Continuación)

Ajuste en la insuficiencia hepática	
<b>Antibióticos:</b>	
Moxifloxacino	Usar con precaución por el riesgo de alargar el intervalo QT
Nitrofurantoína	Contraindicado en pacientes con antecedentes de colestasis o disfunción hepática asociada a nitrofurantoína
Norfloxacino	Usar con precaución
Piperacilina-tazobactam	No precisa ajuste
Polimixina B	Usar con precaución
Teicoplanina	Usar con precaución
Tetraciclina	Usar con precaución
Tigeciclina	Child-Pugh A-B: no precisa ajuste Child-Pugh C: dosis inicial de 100 mg/día. Dosis de mantenimiento de 25 mg/12 h
Tobramicina	No precisa ajuste
Vancomicina	No precisa ajuste
<b>Antifúngicos:</b>	
Amfotericina B (complejo lipídico/liposomal)	Usar con precaución
Anidulafungina	No precisa ajuste
Caspofungina	Child-Pugh A: no requiere ajuste Child-Pugh B: 70 mg/día el primer día, seguido de 35 mg/día los días posteriores Child-Pugh C: usar con precaución
Flucitosina	Usar con precaución
Fluconazol	Usar con precaución
Griseofulvina	Contraindicada en el fallo hepático
Itraconazol	Usar con precaución
Ketoconazol	Uso contraindicado en la enfermedad hepática aguda o crónica Si ALT >ULN: suspender tratamiento hasta normalización de los valores
<b>Antifúngicos:</b>	
Micafungina	Child-Pugh A-B: no precisa ajuste Child-Pugh C: no se recomienda
Posaconazol	Si IH previa al tratamiento (Child-Pugh A, B, C): no requiere ajuste. Usar con precaución Si hepatotoxicidad durante el tratamiento: suspender
Terbinafina	Contraindicada en la disfunción hepática activa o crónica
Voriconazol	Child-Pugh A-B: iniciar en dosis habitual. Reducir la dosis de mantenimiento un 50% Child-Pugh C: usar sólo si el balance beneficio-riesgo es positivo. Precaución
<b>Antituberculosos:</b>	
Etambutol	Usar con precaución
Isoniazida	En pacientes con elevación de las transaminasas >3 veces ULN, suspender tratamiento hasta la normalización de los valores
Pirazinamida	Contraindicada en IH severa
Rifabutina	IH leve: no precisa ajuste IH moderada-severa: usar con precaución
<b>Analgésicos:</b>	
Ácido acetilsalicílico	Evitar su uso en IH severa
Ibuprofeno	Usar con precaución. Suspender el tratamiento si se alteran de forma relevante los parámetros hepáticos
Dexketoprofeno	Iniciar con dosis reducida en la IH leve-moderada, 50 mg/día. Contraindicado en la IH grave
Diclofenaco	Usar la mínima dosis efectiva durante el menor tiempo posible
Metamizol	Usar con precaución

(Continúa)

Tabla 4 (Continuación)

Ajuste en la insuficiencia hepática	
<b>Analgésicos:</b>	
Naproxeno	Usar con precaución
Paracetamol	La dosis de 2-3 g/día es bien tolerada por los pacientes cirróticos. En el caso de pacientes cirróticos con consumo activo de alcohol, restringir dosis a 2 g/día como máximo, durante el menor tiempo posible
<b>Antihipertensivos:</b>	
Amlodipino	Iniciar tratamiento con 5 mg/día en la angina, y 2,5 mg/día en la hipertensión arterial
Atenolol	Su metabolismo hepático es mínimo. No se requiere ajuste de dosis
Bisoprolol	En la hepatitis o la cirrosis, iniciar con 2,5 mg/día. Incrementar la dosis con precaución
Candesartán	Child-Pugh A: no precisa ajuste Child-Pugh B: iniciar con 8 mg/día Child-Pugh C: contraindicado
Captopril	Interrumpir el tratamiento si hay ictericia o elevación de transaminasas
Carvedilol	Usar con precaución en IH leve-moderada. Contraindicado en la IH severa
Clorotiazida	Usar con precaución
Clortalidona	Usar con precaución
Diltiazem	Su vida media está aumentada en los cirróticos. Usar con precaución
Enalapril	Su metabolismo puede ser más lento en casos de IH severa. Usar con precaución
Eplerenona	Child-Pugh A: no precisa ajuste Child-Pugh B: las concentraciones plasmáticas pueden estar aumentadas. Usar con precaución Child-Pugh C: contraindicada
<b>Antihipertensivos:</b>	
Espironolactona	Iniciar con dosis bajas. Riesgo de coma hepático
Fosinopril	Usar con precaución. Se recomienda una dosis inicial de 10 mg/día
Furosemida	Efecto natriurético disminuido con aumento del volumen de distribución. Monitorizar parámetros
Hidroclorotiazida	Usar con precaución. Monitorizar efectos por el riesgo de trastornos electrolíticos y coma hepático
Indapamida	Usar con precaución
Irbesartán	No precisa ajuste
Labetalol	Su metabolismo está disminuido en la IH. Usar con precaución
Lercanidipino	Usar con precaución. Contraindicado en la IH severa
Lisinopril	Usar con precaución
Losartán	En la IH leve-moderada, iniciar tratamiento con 25 mg/día. En IH severa, iniciar con la mínima dosis posible. Usar con precaución
Metoprolol	Iniciar con dosis bajas. Usar con precaución
Nadolol	Usar con precaución
Nicardipino	v.o.: iniciar con 20 mg/12 h i.v.: usar con precaución. Monitorizar tratamiento
Nifedipino	Su aclaramiento puede estar reducido en la IH. Usar con precaución
Nimodipino	En pacientes cirróticos, dosis máxima 30 mg/4 h
Perindopril	Usar con precaución. Biodisponibilidad aumentada en la IH
Propranolol	Metabolismo disminuido en la IH. Usar con precaución

(Continúa)

**Tabla 4** (Continuación)

Ajuste en la insuficiencia hepática	
<b>Antihipertensivos:</b>	
Ramipril	Usar con precaución. Niveles plasmáticos aumentados en la IH
Telmisartán	Iniciar con dosis bajas. Monitorizar tratamiento
Torasemida	Usar con precaución. Contraindicada en el coma hepático
Valsartán	Usar con precaución
Verapamilo	v.o.: reducir la dosis un 20% en pacientes cirróticos i.v.: reducir la dosis un 50% en pacientes cirróticos
<b>Opiáceos:</b>	
Buprenorfina	Child-Pugh A: no precisa ajuste Child-Pugh B: usar con precaución Child-Pugh C: iniciar con un 50% de la dosis habitual
Codeína	Usar con precaución
Fentanilo (parches)	IH leve-moderada: iniciar con un 50% de la dosis habitual IH severa: evitar su uso
Hidromorfona	IH leve: no requiere ajuste IH moderada: iniciar con un 25% de la dosis habitual IH severa: uso contraindicado
Morfina	Incremento de la semivida plasmática. Usar con precaución
Oxicodona	Liberación inmediata: iniciar con dosis bajas Liberación retardada: iniciar con un 33-50% de la dosis usual
Petidina	Iniciar con la dosis mínima. El ajuste posológico es más importante en la administración v.o. que en la i.v.
Remifentanilo	No precisa ajuste
Tramadol	Liberación inmediata: en pacientes cirróticos, administrar 50 mg/12 h Liberación retardada: - Child-Pugh A/B: usar con precaución - Child-Pugh C: evitar su uso
<b>Antidiabéticos:</b>	
Acarbosa	Contraindicada en la cirrosis
Clorpropamida	Usar con precaución
Dapagliflozina	Usar con precaución
Exenatida	No precisa ajuste
Glibenclamida	Usar con precaución
Gliclazida	IH leve-moderada: usar con precaución IH severa: evitar su uso
Glimepirida	Usar con precaución. Riesgo incrementado de hipoglucemia en pacientes con IH
Linagliptina	No precisa ajuste
Metformina	Evitar en la IH (ficha técnica). El uso de metformina en pacientes con IH, cirróticos incluidos, ha demostrado un aumento de la supervivencia en los pacientes tratados. Usar con precaución en pacientes con riesgo de acidosis láctica (UpToDate)
Miglitol	No precisa ajuste
Nateglinida	Child-Pugh A: no precisa ajuste Child-Pugh B-C: usar con precaución
Pioglitazona	Si IH previa al inicio del fármaco: usar con precaución Si IH durante el tratamiento: suspender y no volver a reiniciar si ALT >3 ULN Si ALT <3 ULN o bilirrubina <2 ULN: reiniciar con precaución
Repaglinida	Usar con precaución. Espaciar el intervalo entre dosis
Sitagliptina	Child-Pugh A-B: no precisa ajuste Child-Pugh C: usar con precaución
Tolbutamida	Usar con precaución
Vildagliptina	Contraindicada si transaminasas >3 ULN

(Continúa)

Tabla 4 (Continuación)

Ajuste en la insuficiencia hepática			
<b>Hipolipemiantes:</b>		<b>Hipolipemiantes:</b>	
Atorvastatina	Contraindicada en IH activa o elevación persistente de transaminasas	Rosuvastatina	La biodisponibilidad puede estar aumentada en la IH. Uso contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa o elevaciones de las transaminasas sin causa aparente. Usar con precaución en enfermedad hepática crónica, iniciando con 5 mg/día
Bezafibrato	Uso contraindicado	Simvastatina	Uso contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes de las transaminasas sin causa aparente
Colestipol	No precisa ajuste. No se absorbe por el tracto gastrointestinal		
Colestiramina	No precisa ajuste. No se absorbe por el tracto gastrointestinal	<b>Inhibidores de la bomba de protones:</b>	
Ezetimiba	Child-Pugh A: no precisa ajuste Child-Pugh B-C: uso no recomendado	Esomeprazol	Child-Pugh A-B: no precisa ajuste Child-Pugh C: máximo 20 mg/día
Fenofibrato	Uso contraindicado. Monitorizar y suspender el tratamiento con una elevación de enzimas hepáticas >3 ULN	Lansoprazol	Child-Pugh A-B: no precisa ajuste Child-Pugh C: administrar 15 mg/día
Fluvastatina	Contraindicada en IH activa o elevación de las transaminasas sin causa aparente	Omeprazol	Child-Pugh A, B, C: administrar 10 mg/día
Gemfibrozilo	Uso contraindicado	Pantoprazol	No precisa ajuste. Máximo 40 mg/día
Lovastatina	Usar con precaución	<b>Citostáticos:</b>	
Niacina	Uso contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes de las transaminasas sin causa aparente	Abiraterona	Child-Pugh A: no precisa ajuste Child-Pugh B: administrar 250 mg/día. Suspender tratamiento si ALT y/o AST >5 ULN o bilirrubina >3 ULN Child-Pugh C: uso no recomendado
Pitavastatina	Uso contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes de las transaminasas sin causa aparente	Azacitidina	Uso contraindicado en pacientes con tumor hepático maligno
Pravastatina	Uso contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes de las transaminasas sin causa aparente. Usar con precaución en pacientes con enfermedad hepática crónica, iniciando con 10 mg/día	Bendamustina	Si ALT/AST de 2,5-10 veces ULN y bilirrubina de 1,5-3 veces ULN: uso no recomendado Si bilirrubina >3 mg/dL: uso no recomendado

(Continúa)

**Tabla 4** (Continuación)

Ajuste en la insuficiencia hepática		Ajuste en la insuficiencia hepática	
Citostáticos:		Citostáticos:	
Bevacizumab	Usar con precaución	Doxorubicina convencional	Si bilirrubina 1,2-3 mg/dL: administrar un 50% de la dosis habitual Si bilirrubina 3,1-5 mg/dL: administrar el 25% de la dosis habitual Si transaminasas 2-3 ULN: administrar el 75% de la dosis Si transaminasas >3 ULN: administrar el 50% de la dosis. No indicada en caso de fallo hepático
Bleomicina	No precisa ajuste	Epirubicina	Si bilirrubina 1,2-3 mg/dL o AST 2-4 ULN: administrar un 50% de la dosis habitual Si bilirrubina >3 mg/dL o AST >4 ULN, administrar el 25% de la dosis habitual. En caso de fallo hepático severo: uso no recomendado
Bortezomib	Reducir dosis a 0,7 mg/m <sup>2</sup> en la primera dosis si bilirrubina >1,5 ULN, y en las siguientes dosis subir a 1 mg/m <sup>2</sup> o reducir a 0,5 mg/m <sup>2</sup> según la tolerancia	Eribulina	Child-Pugh A: administrar 1,1 mg/m <sup>2</sup> Child-Pugh B: administrar 0,7 mg/m <sup>2</sup> Child-Pugh C: uso no recomendado
Cabazitaxel	Si bilirrubina 1-1,5 ULN, o AST >1,5 ULN: reducir a 20 mg/m <sup>2</sup> Si bilirrubina 1,5-3 ULN y cualquier AST: reducir a 15 mg/m <sup>2</sup> Si bilirrubina >3 ULN: uso contraindicado	5-fluorouracilo	Si bilirrubina >5 mg/dL: evitar su uso
Carboplatino	No precisa ajuste	Gemcitabina	Si bilirrubina >1,6 mg/dL: administrar 800 mg/m <sup>2</sup> como dosis inicial y escalar según la tolerancia
Carfilzomib	Si bilirrubina 1-1,5 ULN y cualquier AST, o bilirrubina <ULN y AST >ULN: administrar el 75% de la dosis habitual. Si bilirrubina 1,5-3 ULN y cualquier AST: administrar el 75% de la dosis habitual Si bilirrubina >3 ULN: usar con precaución	Ifofamida	Si bilirrubina >3 mg/dL: administrar el 25% de la dosis habitual
Carmustina	Usar con precaución	Irinotecán	Si bilirrubina >ULN pero <2 mg/dL: reducir dosis Si bilirrubina >2 mg/dL: evitar su uso
Cetuximab	Usar con precaución	Melfalán	No precisa ajuste
Ciclofosfamida	Si bilirrubina 3,1-5 mg/dL o transaminasas >3 ULN: administrar el 75% de la dosis habitual Si bilirrubina >5 mg/dL: evitar su uso	Metotrexato	Si bilirrubina 3,1-5 mg/dL o ALT/AST >3 ULN, administrar el 75% de la dosis habitual Si bilirrubina >5 mg/dL: evitar su uso
Cisplatino	No precisa ajuste		
Citarabina	Dosis inicial un 50% de la habitual si hay elevación de las transaminasas. Incrementar la dosis paulatinamente si hay buena tolerancia		
Docetaxel	Si ALT/AST 1,5-5 ULN y fosfatasa alcalina <5 ULN: administrar un 80% de la dosis habitual Si ALT/AST >5 ULN y/o fosfatasa alcalina >5 ULN: uso contraindicado		

(Continúa)

Tabla 4 (Continuación)

Ajuste en la insuficiencia hepática			
Citostáticos:		Citostáticos:	
Mitomicina	Por vía i.v. no está recomendada en caso de IH	Pemetrexed	Usar con precaución
Mitoxantrona	Si bilirrubina >3,4 mg/dL, el área bajo la curva se incrementa 3 veces su valor normal. Considerar ajustes posológicos Uso contraindicado en IH severa	Pertuzumab	Usar con precaución
Nivolumab	En hepatotoxicidad durante el tratamiento: - Si ALT/AST 3-5 ULN o bilirrubina 1,5-3 ULN: suspender tratamiento hasta normalización de valores - Si ALT/AST >5 ULN o bilirrubina >3 ULN: suspender tratamiento	Raltitrexed	Evitar uso si IH severa
Obinutuzumab	Usar con precaución	Rituximab	Usar con precaución
Oxaliplatino	No precisa ajuste	Tiotepa	Usar con precaución
Paclitaxel	Si transaminasas hasta 10 ULN y bilirrubina hasta 1,25 ULN: administrar 175 mg/m <sup>2</sup> Si transaminasas hasta 10 ULN y bilirrubina 1,26-2 ULN: administrar 135 mg/m <sup>2</sup> Si transaminasas hasta 10 ULN y bilirrubina 2,01-5 ULN: administrar 90 mg/m <sup>2</sup> Si transaminasas >10 ULN o bilirrubina >5 ULN, evitar su uso	Topotecán	Usar con precaución
		Trastuzumab	Usar con precaución
		Vinblastina	Si bilirrubina 1,5-3 mg/dL o transaminasas 2-3 ULN: administrar un 50% de la dosis habitual Evitar su uso si bilirrubina >3 mg/dL
		Vincristina	Si bilirrubina 1,5-3 mg/dL: administrar un 50% de la dosis habitual Evitar su uso si bilirrubina >3 mg/dL
		Vinorelbina	Si bilirrubina 2,1-3 mg/dL: administrar el 50% de la dosis habitual Si bilirrubina >3 mg/dL: administrar el 25% de la dosis habitual

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; Clcr: aclaramiento de creatinina; IH: insuficiencia hepática; IR: insuficiencia renal; ULN: *upper limit of normal* (límite superior del rango normal).

Fuentes:

- Ficha técnica. Uptodate. Catálogo de medicamentos CGCOF 2018. Micromedex.
- Periañez-Párraga et al.<sup>18</sup>.
- Sola Morena et al.<sup>10</sup>.

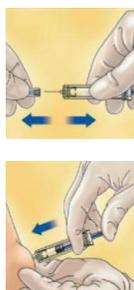
## Bibliografía

1. Azanza JR, García E, Sádaba B, Manubens A. Uso de antimicrobianos en pacientes con insuficiencia renal o hepática. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009; 27(10): 593-599.
2. Fernández J, Arroyo V. Insuficiencia hepática crónica: una entidad clínica necesitada de investigadores. *Gastroenterol Hepatol*. 2010; 33(9): 619-620.
3. Delcò F, Tchambaz L, Schlienger R, Drewe J, Krähenbühl S. Dose adjustment in patients with liver disease. *Drug Saf*. 2005; 28(6): 529-545.
4. Andrade RJ, Lucena MI. ¿Cómo usar correctamente los fármacos en pacientes con enfermedades hepáticas? *Gastroenterol Hepatol*. 2012; 35(Espec Congr 1): 28-37.
5. Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008; 64(12): 1.147-1.161.
6. Kim JW, Phongsamran PV. Drug-induced liver disease and drug use considerations in liver disease. *J Pharm Pract*. 2009; 22(3): 278-289.
7. Planas R, Morillas RM, Sala M. Prescripción de fármacos en insuficiencia hepática. *Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya*. 2009; 21(5): 25-30.
8. Sloss A, Kubler P. Prescribing in liver disease. *Aust Prescr*. 2009; 32: 32-35.
9. Velert Vila J, Velert Vila M, Salar Ibáñez L, Avellana Zaragoza JA, Moreno Royo L. Adecuación de la utilización de benzodiacepinas en ancianos desde la oficina de farmacia. Un estudio de colaboración médico-farmacéutico. *Aten Primaria*. 2012; 44(7): 402-410.
10. Sola Morena MD, Pagán Núñez FT, García Martínez EM. Fármacos en insuficiencia renal y hepática. *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla La Mancha*. 2011; 12(1): 1-8.
11. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut*. 2007; 56(9): 1.310-1.318.
12. Huet PM, Villeneuve JP, Fenyves D. Drug elimination in chronic liver diseases. *J Hepatol*. 1997; 26(2): 63-72.
13. García-Cortés M, González-Amores Y, Ortega-Alonso A, Romero-Pérez E, Lara-Romero C. Manejo de los fármacos de uso habitual en la enfermedad hepática crónica avanzada. *Rev Soc Andal Pat Dig*. 2016; 39: 172-183.
14. Talal AH, Venuto CS, Younis I. Assessment of hepatic impairment and implications for pharmacokinetics of substance use treatment. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2017; 6(2): 206-212.
15. Ojeda A, Moreno LA. Tratamiento del dolor en el paciente con cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol*. 2014; 37(1): 35-45.
16. Imani F, Motavaf M, Safari S, Alavian SM. The therapeutic use of analgesics in patients with liver cirrhosis: a literature review and evidence-based recommendations. *Hepat Mon*. 2014; 14(10): e23539.
17. Lewis JH, Stine JG. Review article: prescribing medications in patients with cirrhosis—a practical guide. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 37(12): 1.132-1.156.
18. Perriáñez-Párraga L, Martínez-López I, Ventayol-Bosch P, Puigventós-Latorre F, Delgado-Sánchez O. Drug dosage recommendations in patients with chronic liver disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2012; 104(4): 165-184.
19. García-Compeán D, González-González JA, Lavallo-González FJ, González-Moreno EI, Maldonado-Garza HJ, Villarreal-Pérez JZ. The treatment of diabetes mellitus of patients with chronic liver disease. *Ann Hepatol*. 2015; 14(6): 780-788.
20. Bhat A, Sebastiani G, Bhat M. Systematic review: Preventive and therapeutic applications of metformin in liver disease. *World J Hepatol*. 2015; 7(12): 1.652-1.659.
21. Al-Salman J, Arjomand H, Kemp DG, Mittal M. Hepatocellular injury in a patient receiving rosiglitazone: a case report. *Ann Intern Med*. 2000; 132(2): 121-124.
22. Forman LM, Simmons DA, Diamond RH. Hepatic failure in a patient taking rosiglitazone. *Ann Intern Med*. 2000; 132(2): 118-121.
23. García-Compeán D, Jáquez-Quintana JO, González-González JA, Lavallo-González FJ, Villarreal-Pérez JZ, Maldonado-Garza HJ. La diabetes en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol*. 2013; 36(7): 473-482.
24. Abralde J, Villanueva C, Aracil C, Turnes J, Hernández-Guerra M, Genesca J, et al. Addition of simvastatin to standard therapy for the prevention of variceal rebleeding does not reduce rebleeding but increases survival in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2016; 150(5): 1.160-1.170.e3.
25. Ampuero J, Romero-Gómez M. Prevention of hepatocellular carcinoma by correction of metabolic abnormalities: Role of statins and metformin. *World J Hepatol*. 2015; 7(8): 1.105-1.111.
26. Sokol SI, Cheng A, Frishman WH, Kaza CS. Cardiovascular drug therapy in patients with hepatic diseases and patients with congestive heart failure. *J Clin Pharmacol*. 2000; 40(1): 11-30.
27. Krag A, Wiest R, Albillos A, Gluud LL. The window hypothesis: haemodynamic and non-haemodynamic effects of  $\beta$ -blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease. *Gut*. 2012; 61(7): 967-969.

**NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** HIBOR 2.500 UI anti-Xa/0,2 ml solución inyectable en jeringas precargadas. HIBOR 3.500 UI anti-Xa/0,2 ml solución inyectable en jeringas precargadas. HIBOR 5.000 UI anti-Xa/0,2 ml solución inyectable en jeringas precargadas. HIBOR 7.500 UI anti-Xa/0,3 ml solución inyectable en jeringas precargadas. HIBOR 10.000 UI anti-Xa/0,4 ml solución inyectable en jeringas precargadas. HIBOR 12.500 UI anti-Xa/0,5 ml solución inyectable en jeringas precargadas. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Actividad aproximada anti Factor Xa en unidades internacionales (UI) valorada frente al primer estándar internacional de la OMS para heparinas de bajo peso molecular con el método anti-Xa amidolítico con sustratos específicos y utilizando el patrón internacional LMWHs (NIBSC). Bemiparina sódica se obtiene a partir de la mucosa intestinal del cerdo. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección *Lista de excipientes*. **FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable en jeringa precargada. Solución incolora o ligeramente amarillenta, transparente, exenta de partículas visibles. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.**

Presentación	Principio activo/ ml de solución	Contenido total
HIBOR 2.500 UI/ 0,2 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 12.500 UI (anti-Xa)	2.500 UI (anti-Xa)*
HIBOR 3.500 UI/ 0,2 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 17.500 UI (anti-Xa)	3.500 UI (anti-Xa)*
HIBOR 5.000 UI/ 0,2 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 25.000 UI (anti-Xa)	5.000 UI (anti-Xa)*
HIBOR 7.500 UI/ 0,3 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 25.000 UI (anti-Xa)	7.500 UI (anti-Xa)*
HIBOR 10.000 UI/ 0,4 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 25.000 UI (anti-Xa)	10.000 UI (anti-Xa)*
HIBOR 12.500 UI/ 0,5 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 25.000 UI (anti-Xa)	12.500 UI (anti-Xa)*

**HIBOR 2500 UI- HIBOR 3500 UI.** Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes sometidos a cirugía general y ortopédica. Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes no quirúrgicos con riesgo elevado o moderado. Prevención secundaria de la recurrencia de tromboembolismo venoso en pacientes con trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios. Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. **HIBOR 5000 UI- HIBOR 7500 UI- HIBOR 10000 UI- HIBOR 12500 UI.** Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida, con o sin embolismo pulmonar. **Posología y forma de administración.** **ADVERTENCIA:** Las diferentes heparinas de bajo peso molecular no son necesariamente equivalentes. En consecuencia, se debe respetar la dosificación y el modo de empleo específico de cada uno de estos medicamentos. **Posología. Adultos. HIBOR 2500 UI- HIBOR 3500 UI.** Cirugía general con riesgo moderado de tromboembolismo venoso: El día de la intervención, se administrarán 2.500 UI anti-Xa por vía subcutánea (sc), 2 horas antes de la cirugía o 6 horas después. Los días siguientes, se administrarán 2.500 UI anti-Xa vía sc, cada 24 horas. **Cirugía ortopédica con alto riesgo de tromboembolismo venoso:** El día de la intervención, se administrarán 3.500 UI anti-Xa vía sc, 2 horas antes de la cirugía o 6 horas después. Los días siguientes, se administrarán 3.500 UI anti-Xa vía sc, cada 24 horas. El tratamiento profiláctico debe seguirse según criterio del médico, durante el periodo de riesgo o hasta la completa movilización del paciente. Como norma general, se considera necesario mantener el tratamiento profiláctico al menos durante 7 a 10 días después de la intervención y hasta que el riesgo de tromboembolismo haya disminuido. **Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes no quirúrgicos:** La posología recomendada de bemiparina es de 2.500 UI/día o de 3.500 UI/día vía sc, según que el conjunto de factores de riesgo que presente el paciente lo definan como de moderado o de alto riesgo tromboembólico. El tratamiento profiláctico debe continuarse, según criterio del médico, durante el periodo de riesgo o hasta la completa movilización del paciente. **Prevención secundaria de la recurrencia de tromboembolismo venoso en pacientes con trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios:** En pacientes que hayan recibido tratamiento anticoagulante por una trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar, como alternativa terapéutica a la administración de anticoagulantes orales o en casos de contraindicación de su uso, se podrá administrar HIBOR a la dosis fija de 3.500 UI/día, hasta un periodo máximo de 3 meses de duración. **Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis:** En los pacientes sometidos a sesiones de hemodiálisis repetidas, de no más de 4 horas de duración y sin riesgo hemorrágico, la prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea se obtiene inyectando una única dosis en forma de bolus en la línea arterial del circuito de diálisis al comienzo de la sesión de diálisis. Para pacientes con peso inferior a 60 kg, la dosis a administrar será de 2.500 UI, mientras que para pesos superiores a 60 kg, la dosis a administrar será de 3.500 UI. **HIBOR 5000 UI- HIBOR 7500 UI- HIBOR 10000 UI- HIBOR 12500 UI.** Tratamiento de la trombosis venosa profunda: HIBOR debe administrarse a la dosis fija curativa de 115 UI anti-Xa/kg peso/día, por vía subcutánea, durante 7±2 días como norma general. Esta pauta corresponde, aproximadamente, según el peso corporal, a los rangos: <50 kg, 0,2 ml (5.000 UI anti-Xa); 50-70 kg, 0,3 ml (7.500 UI anti-Xa); 70-100 kg, 0,4 ml (10.000 UI anti-Xa) y 100-120 kg, 0,5 ml (12.500 UI anti-Xa). En pacientes de > 120 kg de peso, la dosis a administrar debe ajustarse al peso, a razón de 115 UI anti-Xa/kg/día, considerando la concentración de 25.000 UI/ml. Salvo contraindicación se iniciará tratamiento anticoagulante oral entre los días 3-5 después de comenzar la administración de HIBOR, en dosis ajustadas para mantener el INR de 2 a 3 sobre el valor control. La administración de bemiparina puede interrumpirse una vez alcanzado el citado valor de INR. La anticoagulación oral debería continuarse durante un mínimo de 3 meses. En pacientes con trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios, como alternativa terapéutica a la administración de anticoagulantes orales o en casos de contraindicación de su uso, se podrá administrar HIBOR a la dosis fija de 3.500 UI una vez al día hasta un máximo de tres meses. **Población pediátrica.** HIBOR no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. **Ancianos.** No se requiere ajuste de dosis, a menos que la función renal esté alterada (Ver secciones: *Posología y forma de administración. Insuficiencia renal. Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacocinéticas*). **Insuficiencia renal.** (Ver secciones *Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacocinéticas*). **HIBOR 2500 UI- HIBOR 3500 UI.** Para dosis diarias de bemiparina 2500 UI en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min): los limitados datos disponibles sugieren que no es necesario un ajuste de la dosis (ver sección *Propiedades farmacocinéticas*). Se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso. Debe considerarse la medida de los niveles anti-Xa sobre las 4 horas tras la administración de la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave. Para dosis diarias de bemiparina 3500 UI: • En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina 30-80 ml/min) no se requiere ajuste de dosis. Sin embargo, se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso. • En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) la farmacocinética de bemiparina puede verse afectada. El médico debe evaluar de manera individual el riesgo tromboótico y hemorrágico en estos pacientes. En algunos casos, puede ser necesario ajustar la dosis. De acuerdo a los datos farmacocinéticos disponibles limitados (ver sección *Propiedades farmacocinéticas*) se recomienda una reducción de la dosis diaria de hasta 2500 UI s.c. Se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso. Debe considerarse realizar una medida de los niveles anti-Xa sobre las 4 horas de la administración de una dosis. **HIBOR 5000 UI- HIBOR 7500 UI- HIBOR 10000 UI- HIBOR 12500 UI.** Insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina 30-80 ml/min): no es necesario ajustar la dosis. Sin embargo, se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso. Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min): la farmacocinética de bemiparina puede verse afectada. Después de una cuidadosa valoración del riesgo de hemorragias y trombosis en pacientes con insuficiencia renal grave (especialmente si presentan embolismo pulmonar), puede ser necesario ajustar la dosis. De acuerdo a los datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal grave se recomienda ajustar la dosis al 75% (aproximadamente 85 UI anti-Xa/kg una vez al día) para el tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida, durante la fase aguda. Se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso. Debe considerarse realizar una medida de los niveles anti-Xa sobre las 4 horas de la administración de la dosis. **Insuficiencia hepática.** No hay datos suficientes para recomendar un ajuste de la dosis de bemiparina en este grupo de pacientes. **Forma de administración. Técnica de la inyección subcutánea:** Debe seguir estos pasos:



- Lávese bien las manos. El paciente debe estar sentado o tumbado en una posición cómoda en el momento de la administración de HIBOR. • La administración de HIBOR por vía subcutánea se realiza inyectando la jeringa en el tejido celular subcutáneo de la cintura abdominal anterolateral o posterolateral, a 5 centímetros del ombligo y de cualquier cicatriz o moratón. Limpie bien la piel de esa zona. • Utilice cada día sitios diferentes para la inyección, por ejemplo, primero en el lado izquierdo y la próxima vez en el derecho. • Quite el capuchón que tapa la aguja de la jeringa de HIBOR. • Para mantener la aguja estéril, asegúrese de que no toca nada. • La jeringa precargada ya está lista para su uso. • Antes de la inyección, las jeringas no deben ser purgadas, porque puede perder medicamento.



- Coja la jeringa con una mano y con la otra, usando los dedos índice y pulgar, con un pellizco de la zona de piel que había limpiado para formar un pliegue. • Introduzca la aguja entera en el pliegue de piel manteniendo la jeringa lo más erguida posible sobre la superficie del cuerpo, en un ángulo de 90°. • Empuje el vástago asegurándose de que mantiene el pliegue de piel en la misma posición hasta que el vástago esté abajo del todo. • Retire la jeringa del lugar de la inyección manteniendo el dedo sobre el vástago del émbolo y la jeringa erguida. Suelte el pliegue de piel.



- Para jeringas con dispositivo de seguridad: Oriente la aguja lejos de usted y de cualquiera que se encuentre presente, active el sistema de seguridad presionando firmemente sobre el vástago del émbolo. La funda protectora cubrirá automáticamente la aguja y se percibirá un clic audible que confirmará la activación del protector. • Deseche inmediatamente la jeringa arrojándola al contenedor de objetos punzantes más cercano (la aguja hacia dentro), cierre bien el contenedor con la tapa y póngalo fuera del alcance de los niños.

**Advertencias:** El sistema de seguridad sólo puede activarse una vez que se ha vaciado la jeringa. La activación del sistema de seguridad sólo debe efectuarse tras retirar la aguja de la piel del paciente. No reutilice la protección de la aguja tras la inyección. La activación del sistema de seguridad puede salpicar una mínima cantidad de líquido. Para su máxima seguridad, active el sistema de seguridad orientándolo hacia abajo y lejos de usted y de cualquiera que esté presente. No frote la piel donde se ha puesto la inyección. Esto ayudará a evitar que salgan moratones. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a bemiparina sódica, heparina, sustancias de origen porcino o a alguno de los excipientes incluidos en la sección *Lista de excipientes*. Antecedentes o sospecha de trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (TIH) (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). Hemorragia activa o incremento del riesgo de sangrado debido a alteraciones de la hemostasia. Trastorno grave de la función hepática o pancreática. Daños o intervenciones quirúrgicas en el sistema nervioso central, ojos y oídos que hayan tenido lugar en los últimos 2 meses. Coagulación Intravascular Diseminada (CID) atribuible a una trombocitopenia inducida por heparina. Endocarditis bacteriana aguda y endocarditis lenta. Lesiones orgánicas susceptibles de sangrar (ej.: úlcera péptica activa, accidente cerebrovascular hemorrágico, aneurismas o neoplasias cerebrales). En pacientes que reciban heparina con fines de tratamiento y no de profilaxis, está contraindicada la utilización de anestesia regional en las intervenciones quirúrgicas programadas. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** No administrar por vía intramuscular. Debido al riesgo de hematoma durante la administración de bemiparina, debería evitarse la inyección intramuscular de otros agentes. **HIBOR 2500 UI- HIBOR 3500 UI.** Cuando se administran dosis de bemiparina 2500 UI en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min) no parece necesario un ajuste de dosis, aunque se debe tener precaución debido a que los datos disponibles son limitados. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) puede verse afectada la farmacocinética de bemiparina (ver secciones *Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas*). Se recomienda un control clínico regular en esta población. Cuando se administran dosis de bemiparina 3500 UI en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), la farmacocinética de bemiparina podría verse afectada. Se recomienda un control clínico regular en esta población. Debe realizarse una valoración cuidadosa del riesgo de hemorragias y trombosis en estos pacientes antes de iniciar el tratamiento. En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina 30-80 ml/min) no parece necesario realizar un ajuste de la dosis, aunque se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso (ver secciones *Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas*). **HIBOR 5000 UI- HIBOR 7500 UI- HIBOR 10000 UI- HIBOR 12500 UI.** En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) puede verse afectada la farmacocinética de bemiparina. Se recomienda un control clínico regular en esta población especialmente si se le administran dosis terapéuticas. Tras la valoración individual del riesgo tromboótico y hemorrágico, podría ser necesario un ajuste de dosis. En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina 30-80 ml/min) no se requiere ajuste de dosis aunque se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso (ver secciones *Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas*). Se recomienda tener precaución en los casos de insuficiencia hepática, hipertensión arterial no controlada, antecedentes de úlcera gastroduodenal, trombocitopenia, nefrolitiasis y/o uretrolitiasis, enfermedad vascular de coroides y retina, o cualquier otra lesión orgánica susceptible de sangrar, o en pacientes sometidos a anestesia espinal o epidural y/o punción lumbar. Bemiparina, al igual que otras HBPM, puede suprimir la secreción suprarrenal de la aldosterona ocasionando una hipotensión, especialmente en pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, antecedentes de acidosis metabólica, niveles elevados de potasio en plasma o aquellos que estén recibiendo fármacos ahorradores de potasio. El riesgo de hipotensión parece aumentar con la duración de la terapia pero es normalmente reversible (ver sección *Reacciones adversas*). Deben medirse los electrolitos séricos en pacientes de riesgo antes de comenzar la terapia con bemiparina y controlarlos regularmente a partir de ese momento especialmente si el tratamiento se prolonga más de 7 días. Se han comunicado casos de trombocitopenia transitoria leve (tipo I) al inicio del tratamiento con heparina con recuento de plaquetas entre 100.000/mm<sup>3</sup> y 150.000/mm<sup>3</sup> debido a una activación plaquetaria temporal (ver sección *Reacciones adversas*). Por regla general no se producen complicaciones y el tratamiento puede continuar. En raras ocasiones se han observado casos de trombocitopenia grave mediada por anticuerpos (tipo II) con recuentos de plaquetas claramente inferiores a 100.000/mm<sup>3</sup> (ver sección *Reacciones adversas*). Estos efectos suelen aparecer entre el 5° y el 21° día de tratamiento, aunque pueden manifestarse mucho antes si hay antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina. Por ello, antes de comenzar la administración de bemiparina, se recomienda efectuar un recuento de plaquetas en el primer día de tratamiento y posteriormente de forma regular cada 3 o 4 días, y al final del tratamiento. En la práctica, el tratamiento deberá interrumpirse de forma inmediata y se iniciará una terapia alternativa, si se observa una reducción significativa de las plaquetas (30-50%) asociada con resultados positivos o desconocidos del test in-vitro de anticuerpos plaquetarios en presencia de bemiparina, otras HBPM y/o heparinas. Se han descrito con bemiparina, al igual que con otras heparinas, algunos casos de necrosis cutánea, precedida, a veces, por púrpura o lesiones eritematosas dolorosas (ver sección *Reacciones adversas*). En tales casos se aconseja suspender inmediatamente el tratamiento. En pacientes sometidos a anestesia epidural o espinal o a punción lumbar, la administración de heparina con fines profilácticos se ha asociado muy raramente a la aparición

de hematomas epidurales o espinales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente (ver sección *Reacciones adversas*). Este riesgo se incrementa por el uso de catéteres epidurales o espinales para anestesia, la administración concomitante de medicamentos con acción sobre la coagulación como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes (ver sección *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*), y por las punciones traumáticas o repetidas. A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de heparina a dosis profilácticas y la inserción o retirada de un catéter espinal o epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto. La siguiente dosis de bemparina deberá ser administrada al menos 4 horas después de la extracción del catéter. La siguiente dosis deberá retrasarse hasta que la intervención quirúrgica haya finalizado. Si el paciente recibiera dosis de tratamiento de bemparina sódica (115 UI/Kg una vez al día) sería necesario aumentar el tiempo de espera (24 horas). Si bajo criterio médico se decide administrar tratamiento anticoagulante durante un procedimiento anestésico espinal o epidural debe extremarse la vigilancia del paciente y realizar controles frecuentes, para detectar precozmente cualquier signo o sintoma de déficit neurológico, como dolor de espalda, déficit sensorial y motor (entumecimiento) y debilidad de extremidades inferiores) y trastornos funcionales del intestino o vejiga. El personal de enfermería debe ser entrenado para detectar tales signos y síntomas. Así mismo, se advertirá a los pacientes de que informen inmediatamente al médico o personal de enfermería si experimentan cualquiera de los síntomas antes descritos. Si se sospecha la aparición de algún signo o sintoma sugestivo de hematomas espinal o epidural, deben realizarse las pruebas diagnósticas con carácter de urgencia e iniciar un tratamiento urgente, incluyendo la descompresión medular. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se han realizado estudios de interacciones de bemparina sódica con otros fármacos, por lo que la información de este apartado se deriva de los datos disponibles para otras heparinas de bajo peso molecular. No se recomienda la administración concomitante de bemparina con los siguientes fármacos: Antagonistas de la vitamina K, salvo en la fase aguda del tratamiento de pacientes con enfermedad tromboembólica. Otros anticoagulantes, ácido acetilsalicílico, otros salicilatos y antiinflamatorios no esteroideos, ticlopidina, clopidogrel y otros agentes antiagregantes plaquetarios, glucocorticoides sistémicos y dextrano. Todos estos fármacos potencian el efecto farmacológico de bemparina, ya que interfieren en los mecanismos de la coagulación y/o la función plaquetar, con el consiguiente incremento del riesgo de sangrado. Cuando sea imprescindible dicha asociación, deberá realizarse un cuidadoso control analítico y clínico. Los fármacos que incrementan la concentración de potasio sérico sólo se deberían tomar bajo supervisión médica especial. La interacción de la heparina con la nitroglicerina intravenosa (que puede resultar en un descenso de su eficacia), no debe descartarse en el caso de la bemparina. **Fertilidad, embarazo y lactancia.** **Embarazo.** Los estudios en animales no han mostrado evidencia de efectos teratogénicos con el uso de bemparina (ver sección *Datos preclínicos de seguridad* en Ficha Técnica completa). Los datos clínicos relativos al uso de bemparina en mujeres embarazadas son escasos. Por lo tanto, deberá administrarse con cuidado en este tipo de pacientes. Se desconoce si bemparina atraviesa la barrera placentaria. **Lactancia.** No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de bemparina en la leche materna. La absorción oral de bemparina es improbable. Sin embargo, cuando sea necesario administrar HIBOR a mujeres lactantes, por precaución se les recomendará que eviten la lactancia. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de HIBOR sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **Reacciones adversas.** La reacción adversa más frecuente es hematoma y/o equimosis en el lugar de la inyección, que ocurre aproximadamente en el 15% de los pacientes que reciben HIBOR. La aparición de osteoporosis se ha asociado con tratamientos a largo plazo con heparinas. Las reacciones adversas se indican por clasificación de órganos y sistemas y frecuencia: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/100$ ); Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/1.000$ ); Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/10.000$ ); Muy raras ( $< 1/10.000$ ); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). La frecuencia de reacciones adversas comunicadas con bemparina es similar a las comunicadas con otras HBPMs y se cita a continuación.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/100$ )	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/1.000$ )	Raras ( $\geq 1/10.000$ a $< 1/10.000$ )	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Complicaciones hemorrágicas (piel, mucosas, heridas, tracto gastrointestinal y urogenital)	Trombocitopenia transitoria leve (tipo I) (ver sección <i>Advertencias y precauciones especiales de empleo</i> )	Trombocitopenia grave (tipo II) (ver sección <i>Advertencias y precauciones especiales de empleo</i> )	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones alérgicas cutáneas (urticaria, prurito)	Reacciones anafilácticas (nauseas, vómitos, fiebre, disnea, broncoespasmo, edema de glotis, hipotensión, urticaria, prurito)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					Hiperpotasemia (ver sección <i>Advertencias y precauciones especiales de empleo</i> )
Trastornos hepato biliares		Elevación moderada y transitoria de los niveles de transaminasas (Aspartato aminotransferasa: AST, Alanino aminotransferasa: ALT y gamma-glutamil transpeptidasa (GGT))			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Necrosis cutánea en el lugar de la inyección (ver sección <i>Advertencias y precauciones especiales de empleo</i> )	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Equimosis, hematoma, y dolor en el lugar de la inyección			Hematomas espinales y epidurales tras anestesia epidural o espinal y punción lumbar. Estos hematomas han causado diferentes grados de déficit neurológico, incluyendo parálisis prolongada o permanente (ver sección <i>Advertencias y precauciones especiales de empleo</i> )	

**Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **Sobredosis.** El síntoma clínico principal de sobredosificación es la hemorragia. Si se produce hemorragia debe interrumpirse el tratamiento con bemparina, dependiendo de la gravedad de la hemorragia y del riesgo de trombosis. Las hemorragias menores rara vez requieren tratamiento específico. En casos de hemorragia grave puede ser necesaria la utilización de sulfato de protamina. La neutralización de bemparina con sulfato de protamina se ha estudiado en un sistema in-vitro e in-vivo, con el objeto de observar la reducción de la actividad anti-Xa y su efecto sobre el tiempo parcial de trombolastina activada (TPTA). El sulfato de protamina produce un descenso parcial de la actividad anti-Xa durante las 2 horas siguientes a su administración intravenosa, a una dosis de 1,4 mg de sulfato de protamina por cada 100 UI anti-Xa administradas. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Agente Antitrombótico, Grupo Heparinas. Código ATC: B01AB12. Bemparina sódica es una HBPM obtenida por despolimerización de heparina sódica de mucosa intestinal porcina. Su peso molecular (Pm) medio aproximado es de 3.600 daltons. El porcentaje de cadenas de Pm inferior a 2.000 daltons es menor del 35%, el porcentaje de cadenas de Pm entre 2.000 y 6.000 daltons está comprendido entre el 50% y el 75%, y el porcentaje de cadenas de Pm superior a 6.000 daltons es menor del 15%. Su actividad anti-Xa está comprendida entre 80 y 120 UI anti-Xa por miligramo y su actividad anti-IIa está comprendida entre 5 y 20 UI anti-IIa por miligramo, calculadas en relación a la sustancia seca. La relación entre las actividades anti-Xa y anti-IIa es aproximadamente de 8. En modelos de experimentación animal, bemparina ha mostrado actividad antitrombótica y un moderado efecto hemorrágico. En humanos, bemparina confirma su eficacia antitrombótica y no produce, a las dosis recomendadas, prolongación significativa de los tests globales de coagulación. **Propiedades farmacocinéticas.** Los parámetros farmacocinéticos de bemparina han sido estudiados a partir de la evolución de la actividad anti-Xa plasmática. La determinación se efectúa por método amidolítico, de acuerdo al primer estándar internacional para heparinas de bajo peso molecular LMWH (NIBSC). Los procesos de absorción y eliminación siguen una cinética lineal, de orden 1. **Absorción.** Tras la inyección por vía sc, la absorción es rápida y se estima que la biodisponibilidad es del 96%. El efecto máximo anti-Xa a dosis profilácticas de 2.500 UI y 3.500 UI se observó entre 2 y 3 horas después de la inyección por vía sc de bemparina, alcanzando valores de  $0,34 \pm (0,08)$  y  $0,45 \pm (0,07)$  UI anti-Xa/ml respectivamente, sin que se detectase actividad anti-IIa. El efecto máximo anti-Xa a dosis de tratamiento de 5.000 UI, 7.500 UI, 10.000 UI y 12.500 UI se observó entre 3 y 4 horas después de la inyección subcutánea de bemparina, alcanzando valores de  $0,54 \pm (0,06)$ ,  $1,22 \pm (0,27)$ ,  $1,42 \pm (0,19)$  y  $2,03 \pm (0,25)$  UI anti-Xa/ml respectivamente, detectándose una actividad anti-IIa de  $0,01$  UI/ml a las dosis de 7.500 UI, 10.000 UI y 12.500 UI. **Eliminación.** Bemparina en el rango de dosis de 2.500 UI a 12.500 UI tiene una semivida aproximada entre 5 y 6 horas, lo que justifica su administración una vez al día. Hasta la fecha no hay datos sobre la unión a proteínas plasmáticas, metabolismo y excreción de bemparina en humanos. Ancianos: los resultados de un análisis farmacocinético de un ensayo clínico realizado en voluntarios sanos jóvenes y ancianos (>65 años) muestran que no existen diferencias significativas en el perfil cinético de bemparina entre jóvenes y ancianos cuando la función renal es normal. Insuficiencia renal: (ver secciones *Posología y forma de administración* y *Advertencias y precauciones de empleo*) los resultados de un análisis farmacocinético de un ensayo clínico realizado en jóvenes, ancianos y sujetos con diferentes grados de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina  $< 80$  ml/min), en el que se utilizaron dosis profilácticas múltiples (3.500 UI/24 h) y terapéuticas únicas (115 UI/kg) de bemparina, mostró una correlación entre el aclaramiento de creatinina y la mayoría de los parámetros farmacocinéticos de actividad anti-Xa. Asimismo se evidenció que la exposición a bemparina (basada en el AUC de la actividad anti-Xa) se encontró significativamente elevada en el grupo de voluntarios con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $< 30$  ml/min) con respecto al resto de grupos de voluntarios. Por otro lado, se realizaron simulaciones farmacocinéticas para evaluar el perfil de bemparina tras la administración de diez dosis diarias consecutivas. El promedio de la actividad anti-Xa máxima (Amax) simulada tras 10 dosis profilácticas (3.500 UI/24 h) se encontraba en todos los grupos entre 0,35 y 0,60 UI anti-Xa/ml; no obstante, en el grupo de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $< 30$  ml/min) un sujeto presentó un valor de Amax de 0,81 UI anti-Xa/ml tras la décima dosis. Al simular una reducción de dosis a 2.500 UI/24 h, el modelo predijo valores de Amax menores de 0,60 UI anti-Xa/ml (valor medio de Amax =  $0,42$  UI anti-Xa/ml) para todos los voluntarios del grupo de insuficiencia renal grave. Por otra parte, las medias predichas de Amax tras 10 dosis terapéuticas (115 UI/kg/24 h) se situaron entre 0,89 y 1,22 UI anti-Xa/ml en todos los grupos; igualmente, un voluntario del grupo de insuficiencia renal grave presentó un valor de Amax superior a 2,09 UI anti-Xa/ml tras la última administración. Cuando se simuló el ajuste a un 75% de la dosis terapéutica (86,25 UI/kg/24 h) se predijo una Amax para dicho voluntario de 1,60 UI anti-Xa/ml, y al mismo tiempo la Amax media (0,91 UI anti-Xa/ml) del grupo de insuficiencia renal grave se mantuvo dentro del rango observado para el resto de los grupos sin ajuste de dosis. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Agua para inyectables. **Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **Periodo de validez.** 2 años. Una vez abierto HIBOR debe utilizarse inmediatamente. **Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 25° C. No congelar. **Naturaleza y contenido del envase.** Jeringas precargadas desechables (vidrio Tipo I) con vástago de polipropileno, émbolo-tapón de elastómero de clorobutilo y aguja de acero inoxidable, con 2 ml, 0,3 ml, 0,1 ml y 0,5 ml de solución inyectable. Envases de 2, 10, 30 y 50 jeringas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Envase para un sólo uso. Desechar cualquier fracción no utilizada del producto. No administrar si el envase protector está dañado o abierto. Sólo se utilizará si la solución se presenta transparente e incolora o ligeramente amarillenta y exenta de partículas visibles. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI, S.A. Julián Camarillo, 35-28037 MADRID. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** HIBOR 2.500 UI Número de registro: 61.908. HIBOR 3.500 UI Número de registro: 61.907. HIBOR 5.000 UI Número de registro: 64.164. HIBOR 7.500 UI Número de registro: 64.165. HIBOR 10.000 UI Número de registro: 64.166. HIBOR 12.500 UI Número de registro: 64.167. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** HIBOR 2500 UI- HIBOR 3500 UI. 16 de abril de 1998. HIBOR 5000 UI- HIBOR 7500 UI- HIBOR 10000 UI- HIBOR 12500 UI. Octubre 2011. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 12/2015. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/> **PRESENTACIÓN Y PRECIOS.** **HIBOR 2.500 UI/0,2 ml,** solución inyectable, envase con 2 jeringas precargadas de 0,2 ml, 28,26 € (IVA); envase con 10 jeringas precargadas de 0,2 ml, 28,26 € (IVA); envase con 50 jeringas precargadas de 0,2 ml (envase clínico), 93,09 € (IVA). **HIBOR 3.500 UI/0,2 ml,** solución inyectable, envase con 2 jeringas precargadas de 0,2 ml, 12,18 € (IVA); envase con 10 jeringas precargadas de 0,2 ml, 54,58 € (IVA); envase con 30 jeringas precargadas de 0,2 ml, 141,36 € (IVA); envase con 50 jeringas precargadas de 0,2 ml (envase clínico), 160,22 € (IVA). **HIBOR 5000 UI/0,2 ml,** solución inyectable, envase con 2 jeringas precargadas de 0,2 ml, 28,68 € (IVA); envase con 10 jeringas precargadas de 0,2 ml, 143,28 € (IVA); envase con 30 jeringas precargadas de 0,2 ml, 300,34 € (IVA); envase con 50 jeringas precargadas de 0,2 ml (envase clínico), 418,40 € (IVA). **HIBOR 7.500 UI/0,3 ml,** solución inyectable, envase con 2 jeringas precargadas de 0,3 ml, 35,51 € (IVA); envase con 10 jeringas precargadas de 0,3 ml, 166,05 € (IVA); envase con 30 jeringas precargadas de 0,3 ml, 359,3 € (IVA); envase con 50 jeringas precargadas de 0,3 ml (envase clínico), 518,10 € (IVA). **HIBOR 10.000 UI/0,4 ml,** solución inyectable, envase con 2 jeringas precargadas de 0,4 ml, 44,91 € (IVA); envase con 10 jeringas precargadas de 0,4 ml, 197,33 € (IVA); envase con 30 jeringas precargadas de 0,4 ml, 440,28 € (IVA); envase con 50 jeringas precargadas de 0,4 ml (envase clínico), 655,08 € (IVA). **HIBOR 12.500 UI/0,5 ml,** solución inyectable, envase con 2 jeringas precargadas de 0,5 ml, 56,14 € (IVA); envase con 10 jeringas precargadas de 0,5 ml, 234,74 € (IVA); envase con 50 jeringas precargadas de 0,5 ml (envase clínico), 907,62 € (IVA). **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Dispensación con receta médica. Aportación reducida del beneficiario. **Antes de prescribir, consultar la Ficha Técnica completa.**

# Atención farmacéutica en el paciente pediátrico con dieta cetogénica

C. Cañete Ramírez<sup>1</sup>, M. García Palomo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Farmacéutica Adjunta. Servicio de Farmacia de Área Pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. <sup>2</sup>Farmacéutica Adjunta. Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de la Salud. Toledo

## RESUMEN

La atención farmacéutica en el paciente pediátrico con dieta cetogénica es esencial para monitorizar su efectividad. El farmacéutico tiene un papel clave en la revisión de la composición de todos los medicamentos que recibe el paciente y en la elección de las alternativas más adecuadas. En algunos casos es necesaria la elaboración de fórmulas magistrales utilizando excipientes que no aporten hidratos de carbono y que sean compatibles con el medicamento.

**Palabras clave:** Dieta cetogénica, pediatría, formulación magistral.

## ABSTRACT

Pharmaceutical care in paediatric patients on a ketogenic diet is essential for monitoring effectiveness of the diet, whereby the pharmacist plays a key role in revising the composition of all of the medications received by the patient, and selecting more appropriate alternatives. In some cases, it becomes necessary to create master formulas using excipients that do not contain carbohydrates and which are compatible with the medication.

**Keywords:** Ketogenic diet, paediatrics, master formula.

## Introducción

La dieta cetogénica (DC) es una opción terapéutica en niños con epilepsia refractaria que no responden a los actuales fármacos antiepilépticos. Consiste en una dieta rica en grasa y pobre en hidratos de carbono y proteínas. Con esta dieta, se genera la producción hepática de cuerpos cetónicos como sustrato alternativo a la glucosa para su uso energético, y como parte esencial para la biosíntesis de membranas celulares y lípidos en un cerebro en desarrollo.

El mecanismo por el que la DC ejerce su efecto anticonvulsivo no está claramente dilucidado. Parece que optimiza el metabolismo celular activando las vías bioquímicas y genéticas en el cerebro en respuesta a la cetosis, a la reducción de glucosa y al au-

mento de ácidos grasos libres, lo que contribuiría a controlar la disfunción neuronal asociada a la actividad antiepiléptica. La DC es especialmente beneficiosa en dos entidades que cursan con alteración del metabolismo cerebral: el déficit del transportador de glucosa cerebral tipo 1 y el déficit de piruvato deshidrogenasa. No obstante, también se ha utilizado en otros síndromes epilépticos con buenos resultados, como en las crisis mioclónicas, atónicas, en aquellas que tienen su origen en displasias corticales y en el síndrome de Dravet<sup>1</sup>.

Si la DC es efectiva, generalmente se mantiene durante 2 o 3 años, y estos niños deben monitorizarse por diferentes profesionales: neurólogos, dietistas y farmacéuticos. Es extremadamente importante calcular de manera precisa la cantidad diaria permitida de hidratos de carbono, grasas y proteínas. El farmacéutico tiene un papel esencial en el cálculo del contenido de hidratos de carbono, en los fármacos antiepilépticos, así como en el resto de medicación del paciente,

## Correspondencia:

C. Cañete Ramírez. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. P.º de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.

Correo electrónico: carme.canete@gmail.com ccanete@vhebron.net

Tabla 1

Excipientes que se deben evitar debido a su contenido en hidratos de carbono		
Excipientes contraindicados	Aporte (kcal/g)	Observaciones
Ácido ascórbico, ácido cítrico	4	Regulador del pH
Almidón de maíz, almidón pregelatinizado, almidón glicolato de sodio	4	Diluyente
Almidón hidrogenado	3	Diluyente
Dextrosa	4	Diluyente
Etanol	7	Solvente
Fructosa	4	Diluyente
Glicerol/glicerina	4,2	Humectante, disolvente
Glucosa	4	Diluyente
Isomaltosa	2	Diluyente/saborizante
Lactosa	4	Diluyente
Maltitol	2,1	Saborizante
Maltodextrina	4	Diluyente
Manitol	1,6	Diluyente/saborizante
Propilenglicol	4	Solvente
Sacarosa	4	Diluyente, viscosante
Sorbitol	2,6	Diluyente/saborizante
Xilitol	2,4	Diluyente/saborizante

y en la elaboración de fórmulas magistrales cuando el medicamento comercializado no es adecuado.

### Medicamentos aptos en la dieta cetogénica

Para mantener la eficacia de la DC se deben utilizar medicamentos que no contengan excipientes con hidratos de carbono en su composición, como son: sacarosa, almidón, lactosa, glucosa, fructosa, maltodextrina, polioles (sorbitol, manitol, maltitol, xilitol) o alcoholes (glicerol, etanol, propilenglicol). Por regla general, los jarabes y el polvo para suspensiones son las formas galénicas que contienen una mayor proporción en hidratos de carbono, por lo que se debe evitar su uso. Se recomienda emplear, siempre que sea posible, comprimidos, cápsulas, ampollas o viales bebibles. En caso de que la medicación deba administrarse por vía intravenosa (i.v.) y precise su dilución, ésta se llevará a cabo, siempre que el tipo de medicación lo permita, en suero fisiológico. Además, en el manejo de estos pacientes deben evitarse sueros glucosados i.v. y soluciones de rehidratación oral<sup>2-4</sup>.

Debemos considerar que algunos vehículos «sin azúcar» pueden contener otros excipientes que también contienen hidratos de carbono. Por ejemplo, el sorbitol no se absorbe de manera significativa en el organismo y su valor calórico es bajo comparado con la sacarosa. No obstante, el sorbitol contiene hidratos de carbono de manera significativa. En la tabla 1 se recogen los excipientes que se deben evitar debido a su contenido en hidratos de carbono, así como las kilocalorías por gramo (kcal/g) que aportan<sup>5</sup>.

Preferiblemente se utilizarán medicamentos que contengan excipientes libres de hidratos de carbono, indicados en la tabla 2.

### Caso clínico

Paciente de 6 años de edad, ingresada en una unidad de cuidados intensivos pediátricos por presentar convulsiones refractarias a múltiples combinaciones de fármacos, debido a una encefalopatía autoinmune. Tras varios ciclos de corticoides, inmunoglobulinas, comas barbitúricos inducidos y tratamientos inmuno-

**Tabla 2**

<b>Excipientes recomendados debido a su contenido libre de hidratos de carbono</b>	
<b>Excipientes indicados</b>	<b>Observaciones</b>
Ácido clorhídrico, hidróxido de sodio	Regulador del pH
Aspartamo, sacarina, sucralosa, estevia	Edulcorante
Benzoato sódico, metilparabeno, propilparabeno, sorbato potásico	Conservante
Celulosa, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, celulosa microcristalina	Diluyente, viscosante
Cetrimida, laurilsulfato de sodio, polisorbatos/tween	Agente tensioactivo
Copolímero de ésteres de los ácidos poliacrílicos y metacrílicos, dióxido de titanio, óxido de hierro, sílice (v.p.5) coloidal	Agente de recubrimiento
Croscarmelosa de sodio	Disgregante
Crospovidona, polivinil pirrolidona, povidona	Diluyente, disgregante, aglutinante
Estearato magnésico	Lubricante
Polietilenglicoles	Disolvente, vehículo, plastificante
Talco	Agente opacificante

supresores, se decidió iniciar DC. Para conseguir su efectividad se plantearon las siguientes cuestiones:

**¿Son seguros los medicamentos actuales desde el punto de vista de sus excipientes/diluyentes para iniciar la dieta cetogénica?**

En el caso de la medicación i.v., la paciente estaba recibiendo levetiracetam, teicoplanina, noradrenalina, tiobarbital, ketamina, midazolam, paracetamol, metamizol y pantoprazol. Todos los fármacos son compatibles con suero fisiológico como diluyente, por lo que en todos los casos se evitó el uso de soluciones de glucosa al 5%.

La medicación que estaba recibiendo por sonda nasogástrica era la siguiente:

- Trimetoprima-sulfametoxazol (Septrin® jarabe 200/40 mg en 5 mL): 100 mg (en forma de trimetoprima) 3 días a la semana, equivalente a 12,5 mL del jarabe.
- Diazepam (Valium® 5 mg): 10 mg/8 h.
- Carbamazepina (Carbamazepina® Normon): 200 mg/8 h.
- Perampanel (Fycompa®): 4 mg por la noche.
- Fluconazol (Diflucan® suspensión): 150 mg/24 h.

En primer lugar, se revisó si los fármacos prescritos tenían en su composición excipientes contraindicados o de uso precautorio en la DC. Para ello, se buscó en las fichas técnicas su composición cualitativa y cuantitati-

va, teniendo en cuenta las diferencias que pueden existir entre marcas comerciales de un mismo principio activo.

**¿Existen alternativas comercializadas?**

Una vez identificados los excipientes, se debe revisar si existen alternativas comercializadas que estén exentas de éstos o los contengan en menor cantidad. Para ello, se calculó las kcal que aportarían en función de la dosis prescrita y de la cantidad en la que están presentes en los medicamentos. En la tabla 3 se muestran los medicamentos antes de iniciar la DC, con la posología, la composición cualitativa y cuantitativa de los excipientes contraindicados en DC, las kcal diarias que aportarían, y si existen alternativas comercializadas para el mismo principio activo y posología que nos aportan menos kcal diarias.

**¿Se necesita adaptar/individualizar alguna de las alternativas encontradas mediante la formulación magistral?**

Una vez encontradas las alternativas menos calóricas desde el punto de vista de los excipientes, se debe considerar si además es necesario recurrir a la formulación magistral para disponer no sólo de alternativas más efectivas para el paciente con DC, sino también más seguras desde el punto de vista de la manipula-

Tabla 3

Medicamentos antes de empezar la dieta cetogénica. Glucosa, sacarosa, lactosa y almidones (4 kcal/g), sorbitol (2,6 kcal/g) y glicerol (4,2 kcal/g)							
Medicamento prescrito	Pauta	Excipiente y cantidad	kcal/unidad	kcal/día	Medicamento alternativa	Excipiente y cantidad	kcal/día
Carmabazepina® Normon 200 mg comp.	200 mg/8 h	Almidón de patata	ND	ND	Tegretol® 200 mg	Exento	0 kcal
Seprin® pediátrico 8 mg/40 mg/mL susp.	12,5 mL (100 mg trimetoprima)	Sorbitol 70%, glicerol	1,76 kcal/mL	22 kcal	Seprin® pediátrico 20/100 mg	Carboximetil almidón	0,0475 kcal
Valium® 5 mg comp.	10 mg/8 h	Lactosa 100 mg, almidón de maíz	0,33 kcal/comp.	2 kcal	Diazepam® Prodes 10 mg comp.	Lactosa 49 mg	0,58 kcal
Fycompa® 4 mg comp.	4 mg/24 h	Lactosa monohidrato 157 mg	0,62 kcal/comp.	0,62 kcal	—	—	—
Diflucan® 40 mg/mL susp.	150 mg/24 h (3,75 mL)	Sacarosa 0,55 g/mL, glucosa 0,8 mg/mL	2,23 kcal/mL	8,37 kcal	Fluconazol® Normon 150 mg cap.	Lactosa 145 mg	0,6 kcal

ND: no disponible

Tabla 4

Vehículos recomendados en pacientes con dieta cetogénica		
Vehículos adecuados en la dieta cetogénica	pH	Composición
Carboximetilcelulosa 1%	6-8,5	Carboximetilcelulosa
Metilcelulosa 1%	5,5-8	Metilcelulosa
Syrspend SF	4,2	Almidón modificado, sucralosa, simeticona, carbonato cálcico, ácido cítrico, citrato de sodio, ácido málico, ácido benzoico (<0,1%)
Ora Plus	4,2	Celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, goma xantana, carragenanos, fosfato sódico, ácido cítrico, simeticona, sorbato potásico, metilparabeno
Ora Sweet SF*	4,2	Glicerol (9%), sorbitol (10%), sacarina sódica, goma xantana, aromatizantes, fosfato sódico, ácido cítrico, sorbato potásico, metilparabeno, propilparabeno

\*Ora Sweet SF aportaría 0,64 kcal/mL debido a su contenido en glicerol y sorbitol.

ción por parte del cuidador y, con ello, facilitar la administración.

En el caso de carbamazepina, se trata también de un fármaco peligroso de la lista 2 según el Documento Técnico del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT)<sup>6</sup>. En caso de requerir manipulación, como en el aquí expuesto, que debe administrar-

se por sonda nasogástrica, hay que recurrir a la formulación magistral.

Como producto de partida se puede optar por comprimidos de la especialidad Tegretol® o por la materia prima.

La materia prima es insoluble en agua; por tanto, se elaboró una suspensión oral. Los excipientes vehículos también deben estar exentos de hidratos de carbono y

Tabla 5

**Edulcorantes aptos para pacientes con dieta cetogénica**

	<b>Aspartamo</b>	<b>Sacarina</b>	<b>Sucralosa</b>	<b>Estevia</b>
Tipo de edulcorante	Artificial	Artificial	Artificial	Natural
Ingesta diaria admitida en adultos	40 mg/kg	5-15 mg/kg	15 mg/kg	4 mg/kg
Ingesta diaria admitida en niños	ND	2,5-5 mg/kg	5 mg/kg	ND

ND: no disponible.

polioles, por lo que el vehículo más adecuado en caso de pacientes con DC serán las celulosas, o vehículos semielaborados que cumplan estas condiciones. En la tabla 4 se muestran los vehículos considerados adecuados para pacientes con DC<sup>7</sup>.

En este caso clínico, se buscó bibliografía para comprobar si está descrita una fórmula magistral de carbamazepina, y si los excipientes en los que está estudiada son compatibles en la DC. Se encontraron varias referencias en Ora Sweet SF y en Syrspend SF<sup>8,9</sup>. También se podía optar por elaborar un vehículo más sencillo con celulosa (metilcelulosa o carboximetilcelulosa), ajustando el pH al de máxima estabilidad del principio activo, realizando una validación galénica y asignando, a falta de datos, una estabilidad de 14 días usando conservantes<sup>10</sup>.

Cabe destacar que en el caso de que el principio activo no sea palatable, se pueden añadir edulcorantes aptos para la DC<sup>11-14</sup> (tabla 5).

## Discusión

Los pacientes con DC, como el del caso aquí presentado, tienen una restricción de la ingesta de hidratos de carbono, por lo que hay que tener en cuenta el contenido de azúcares y otros hidratos de carbono en la medicación del paciente. Para obtener esta información es necesario contactar con el laboratorio fabricante, ya que no están obligados a informar de ella en la ficha técnica del medicamento.

En general, las formulaciones líquidas contienen cantidades superiores de hidratos de carbono respecto a las formulaciones sólidas, que, a pesar de contener excipientes como lactosa o almidón, su total de hidratos de carbono por dosis en mg normalmente es inferior al de las formulaciones líquidas.

Puede ser necesaria la preparación de fórmulas magistrales para pacientes con DC. Para ello, se partirá preferentemente de la materia prima en vez de los medicamentos comerciales (comprimidos, cápsulas), ya que pueden contener excipientes con hidratos de carbono. Además, se utilizarán excipientes libres de hidratos de carbono y que sean compatibles con el principio activo:

### Fórmulas magistrales orales líquidas

- Siempre que sea posible, partir de la materia prima.
- Como vehículo se recomienda utilizar carboximetilcelulosa, metilcelulosa u otros agentes suspensoros.
- En caso de necesitar un agente edulcorante, se recomienda utilizar estevia o edulcorantes artificiales (aspartamo, sucralosa, sacarina).
- Realizar una validación galénica y asignar, en ausencia de estudios de estabilidad, un plazo de validez de 14 días en nevera y envase cerrado. Una vez abierto, se debe guardar refrigerado y establecer una caducidad de 8 días (sin conservantes) o 14 días (con conservantes).

### Fórmulas magistrales orales sólidas

- Siempre que sea posible, partir de la materia prima.
- Como diluyente se recomienda utilizar la celulosa microcristalina o el excipiente número 1 para cápsulas (contiene celulosa microcristalina + sílice coloidal).
- Establecer un plazo de validez hasta del 25% de la caducidad original, un máximo de 6 meses.

## Conclusiones

La atención farmacéutica en el paciente con DC incluye las siguientes recomendaciones:

- Realizar una revisión de toda la medicación concomitante del paciente.

- Revisar los excipientes, calcular las kcal que aportan y realizar una búsqueda de las alternativas menos calóricas.
- En caso de no disponer de ninguna alternativa, realizar una búsqueda de la materia prima y proponer la elaboración de una fórmula magistral: revisar los excipientes indicados y realizar una validación galénica de la fórmula magistral.
- Hacer un seguimiento del cumplimiento del paciente. ■

## Bibliografía

1. Pablos-Sánchez T, Oliveros-Leal L, Núñez-Enamorado N, Camacho-Salas A, Moreno-Villares JM, Simón-De las Heras R. Experiencia en el tratamiento con dieta cetogénica de la epilepsia refractaria en la edad pediátrica. *Rev Neurol*. 2014; 58(2): 55-62.
2. McElhiney LF, Cheng A, Meshberger L, Imai L. Calculating carbohydrate content of compounded medications for patients on a ketogenic diet. *Int J Pharm Compd*. 2010; 14(1): 21-25.
3. McElhiney LF. Challenges of compounding for patients on the ketogenic diet. *Int J Pharm Compd*. 2007; 11(2): 114-118.
4. Pedrón Giner C, coord. Manual para la práctica de la dieta cetogénica. Madrid: Nutricia S.R.L., 2016.
5. The Charlie Foundation for Ketogenic Therapies [internet], c1994-2019 [consultado el 2 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://charliefoundation.org/wp-content/uploads/2017/12/LowNoCarb-download.pdf>
6. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. Barcelona, 2016 [última actualización en septiembre de 2016; consultado el 2 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://www.insst.es/documents/94886/96076/medicamentos+peligrosos/480686aa-48fc-4b7b-b543-67fe0b32b1cc>
7. Grupo de Trabajo de Farmacotecnia de la SEFH. Boletín Informativo. 2014; 4(3) [consultado el 2 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN32014final.pdf>
8. Jover Botella A, Márquez Peiró JF, González Loreiro MD, Pitaluga Poveda L, Selva Otaolaurruchi J. Analysing the stability of two oral carbamazepine suspensions. *Farm Hosp*. 2011; 35(1): 28-31.
9. Polonini HC, Loures S, De Araujo EP, Brandão MA, Ferreira AO. Stability of allopurinol, amitriptyline hydrochloride, carbamazepine, domperidone, isoniazid, ketoconazole, lisinopril, naproxen, paracetamol (acetaminophen), and sertraline hydrochloride in syrspond SF PH4 oral suspensions. *Int J Pharm Compd*. 2016; 20(5): 426-434.
10. Grupo de Trabajo de farmacotecnia de la SEFH. Boletín Informativo. 2015; 5(1) [consultado el 2 de diciembre de 2019]. Disponible en: [https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN\\_1\\_2015.pdf](https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN_1_2015.pdf)
11. EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food), 2013. Scientific opinion on the re-evaluation of aspartame (E 951) as a food additive. *EFSA J*. 2013; 11(12): 3.496.
12. EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food), 2007. Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on the presence of 1, 2-Benzisothiazolin-3-one as an impurity in saccharin use as a food additive. *EFSA J*. 2007; 5(1): 416.
13. EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food), 2016. Safety of the proposed extension of use of sucralose (E 955) in foods for special medical purposes in young children. *EFSA J*. 2016; 14(1): 4.361.
14. EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food), 2010. Scientific Opinion on the safety of steviol glycosides for the proposed uses as a food additive. *EFSA J*. 2010; 8(4): 1.537.

# PharmacyTools

## Hospitales



### Tu aplicación de referencia en Farmacia Hospitalaria



Descarga la aplicación desde  
App Store y Google Play



Escanea este código



Indica **SANDOZ**  
en el apartado  
"Área profesional"  
del registro

Con el aval de:



Colabora:

**SANDOZ** A Novartis  
Division



**Siempre 1 vez al día<sup>1</sup>**

**HIBOR<sup>®</sup>, SIEMPRE 1 vez al día  
en el tratamiento de la ETV<sup>1\*</sup>**



**Ahora** todas las presentaciones de tratamiento de HIBOR<sup>®</sup> con **dispositivo de seguridad automático**, para mayor comodidad y **seguridad del paciente**.<sup>1</sup>

Ver ficha técnica en págs. 31-32

HIB-10-19/001

\* Tratamiento de la TVP establecida con o sin EP.

1. Ficha técnica de HIBOR<sup>®</sup>.



**Investigamos para crecer en salud**